

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 03 AUG 2001

WIPO

PCT

| | | |
|---|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 1 2 2 4 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JPO0/04702 | 国際出願日 (日.月.年) 13.07.00 | 優先日 (日.月.年) 13.07.99 |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C07D498/22, A61K31/553, A61P35/00, 43/00 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社 | | |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎II ☐ 優先権III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成IV ☐ 発明の単一性の欠如V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明VI ☐ ある種の引用文献VII ☐ 国際出願の不備VIII ☐ 国際出願に対する意見

| | | |
|--|----------------------------|----------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 02.02.01 | 国際予備審査報告を作成した日 23.07.01 | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 谷尾 忍 | 4 P 9550 |
| 電話番号 03-3581-1101 | | 内線 3492 |

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 17-19, 23-25

理由:

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 17-19, 23-25 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 17-19 及び 23-25 は、スタウロスポリン誘導体を人に投与する工程を含むものであると認められるから、請求の範囲 17-19 及び 23-25 は、PCT規則 67.1 (iv) に規定する人の身体の治療による処置方法の発明に該当する。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 17-19, 23-25 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

| | | | |
|----------------|-------|--------------------|---|
| 新規性 (N) | 請求の範囲 | 1-16, 20-22, 26-28 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |
| 進歩性 (IS) | 請求の範囲 | 1-16, 20-22, 26-28 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |
| 産業上の利用可能性 (IA) | 請求の範囲 | 1-16, 20-22, 26-28 | 有 |
| | 請求の範囲 | | 無 |

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献一覧

1. WO 99/02532 A2 (NOVARTIS AG) 21. 1月. 1999 (21. 01. 99) & AU 9888562 A1 & ZA 9805919 A
2. EP 672668 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 20. 9月. 1995 (20. 09. 95) & US 5604219 A & JP 8-283271 A
3. JP 3-220194 A (旭化成工業株式会社) 27. 9月. 1991 (27. 09. 91) (ファミリーなし)
4. JP 3-72485 A (旭化成工業株式会社) 27. 3月. 1991 (27. 03. 91) (ファミリーなし)
5. JP 4-364186 A (旭化成工業株式会社) 16. 12月. 1992 (16. 12. 92) (ファミリーなし)
6. US 5674867 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 7. 10月. 1997 (07. 10. 97) & EP 630898 A1 & WO 94/06799 A1
7. WO 97/05141 A1 (CIBA-GEIGY AG) 13. 2月. 1997 (13. 02. 97) & AU 9667339 A

請求の範囲1-16、20-22及び26-28について

国際調査報告で引用したいずれの文献1-7にも、請求の範囲2及び3記載の化合物が開示されていない上、請求の範囲1記載の化合物は、 R^2 又は R^3 に水素以外の特定の置換基を導入したことにより、 $h\alpha_1$ AGPとの親和性が低いという効果を奏するものと認められるところ、文献1-7はいずれもかかる事項を教示するものではないので、請求の範囲1-16、20-22及び26-28が、文献1-7に開示されたものとは言えず、また、かかる文献から当業者にとって自明のものとも言えない。

よって、請求の範囲1-16、20-22及び26-28は、進歩性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)
[PCT 18 条、PCT 規則 43、44]

| | | |
|----------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 1 2 2 4 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記 5 を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JPO0/04702 | 国際出願日 (日.月.年) 13.07.00 | 優先日 (日.月.年) 13.07.99 |
| 出願人 (氏名又は名称) 協和醗酵工業株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第 41 条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第 47 条 (PCT 規則 38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-19, 23-25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 17-19 及び 23-25 は、スタウロスポリン誘導体を人に投与する工程を含むものであると認められるから、請求の範囲 17-19 及び 23-25 は、PCT 規則 39.1 (iv) に規定する人の身体の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D498/22, A61K31/553, A61P35/00, A61P43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D498/22, A61K31/553, A61P35/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|--------------------|
| A | WO, 99/2532, A2 (NOVARTIS AG), 21. 1月. 1999 (21. 01. 99) & AU, 9888562, A1 & ZA, 9805919, A | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | EP, 672668, A1 (協和醗酵工業株式会社), 20. 9月. 1995 (20. 09. 95) & US, 5604219, A & JP, 8-283271, A | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | JP, 3-220194, A (旭化成工業株式会社), 27. 9月. 1991 (27. 09. 91) (ファミリーなし) | 1-16, 20-22, 26-28 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 08. 00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍



4P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|--|-----------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | JP, 3-72485, A (旭化成工業株式会社), 27. 3月. 1991 (27. 03. 91) (ファミリーなし) | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | JP, 4-364186, A (旭化成工業株式会社), 16. 12 月. 1992 (16. 12. 92) (ファミリーなし) | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | WO, 94/6799, A1 (協和醗酵工業株式会社), 31. 3 月. 1994 (31. 03. 94) & US, 5674867, A & EP, 630898, A1 | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | WO, 97/5141, A1 (CIBA-GEIGY AG), 13. 2月. 1 997 (13. 02. 97) & AU, 9667339, A | 1-16, 20-22, 26-28 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED

AUG 28. 2000

I.P. DEPT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

WPATD

To:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
6-1, Ohtemachi 1-chome
Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185
JAPON

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 21 August 2000 (21.08.00) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference 1224 | International application No. PCT/JP00/04702 |

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. (for all designated States except US)
KANAI, Fumihiko et al (for US)

International filing date : 13 July 2000 (13.07.00)

Priority date(s) claimed : 13 July 1999 (13.07.99)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 28 July 2000 (28.07.00)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☒ confirmation of precautionary designations
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Susumu Kubo

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
6-1, Ohtemachi 1-chome
Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185
JAPON

RECEIVED

NOV 27, 2000

I.P. DEPT

WPBJD

| | |
|--|---|
| Date of mailing (day/month/year) 16 November 2000 (16.11.00) | |
| Applicant's or agent's file reference 1224 | IMPORTANT NOTIFICATION |
| International application No. PCT/JP00/04702 | International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00) |
| International publication date (day/month/year) Not yet published | Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99) |
| Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al | |

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the international Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| <u>Priority date</u> | <u>Priority application No.</u> | <u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u> | <u>Date of receipt of priority document</u> |
|-------------------------|---------------------------------|---|---|
| 13 July 1999 (13.07.99) | 11/198393 | JP | 04 Sept 2000 (04.09.00) |

| | |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Y. KUWAHARA Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|--|--|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

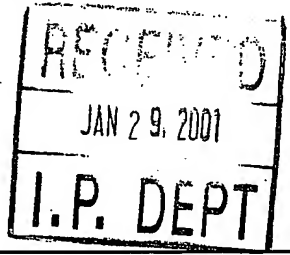
PCLN WO 01/04125
PCT/JP00/04702

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

PCLD

| | | | |
|--|---|---|--|
| Date of mailing (day/month/year) 18 January 2001 (18.01.01) | | From the INTERNATIONAL BUREAU To: KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. 6-1, Ohtemachi 1-chome Chiyoda-ku Tokyo 100-8185 JAPON WPCJD PLPJD  | |
| Applicant's or agent's file reference 1224 | | IMPORTANT NOTICE | |
| International application No. PCT/JP00/04702 | International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00) | Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99) | |
| Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al | | | |

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AG,AU,BZ,DZ,KR,MZ,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 January 2001 (18.01.01) under No. WO 01/04125

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

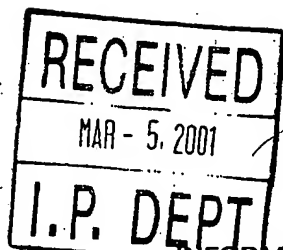
If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

| | |
|--|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|--|---|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY



LJP
JL:10
PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
6-1, Ohtemachi 1-chome
Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185
JAPON

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

| | | |
|---|---|-----------------------|
| Date of mailing (day/month/year) 26 February 2001 (26.02.01) | | |
| Applicant's or agent's file reference 1224 | | IMPORTANT INFORMATION |
| International application No. PCT/JP00/04702 | International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00) | |
| Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99) | | |
| Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al | | |

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31 (7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW
EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CR, CU, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW,
MX, MZ, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

| | |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer: Antonia Muller Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|--|--|

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

1 2 2 4

Box No. I TITLE OF INVENTION

STAUROSPORIN DERIVATIVES

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
6-1, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8185 Japan

☐ This person is also inventor.

Telephone No.
03-3282-0036

Facsimile No.
03-3282-1527

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KANAI Fumihiko
c/o Pharmaceutical Research Institute
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.
1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8731 Japan

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) | |
|---|---|
| <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request</i> | |
| <p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>AMISHIRO Nobuyoshi c/o Pharmaceutical Research Institute KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. 1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Suntogun, Shizuoka 411-8731 Japan</p> | <p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> |
| State (that is, country) of nationality: JP | State (that is, country) of residence: JP |
| <p>This person is applicant for the purposes of:</p> <p><input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> | |
| <p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>KITAMURA Yushi c/o Pharmaceutical Research Institute KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. 1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Suntogun, Shizuoka 411-8731 Japan</p> | <p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> |
| State (that is, country) of nationality: JP | State (that is, country) of residence: JP |
| <p>This person is applicant for the purposes of:</p> <p><input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> | |
| <p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>MURAKATA Chikara c/o Pharmaceutical Research Institute KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. 1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Suntogun, Shizuoka 411-8731 Japan</p> | <p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> |
| State (that is, country) of nationality: JP | State (that is, country) of residence: JP |
| <p>This person is applicant for the purposes of:</p> <p><input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> | |
| <p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>AKIYAMA Tadakazu c/o Pharmaceutical Research Institute KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. 1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Suntogun, Shizuoka 411-8731 Japan</p> | <p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> |
| State (that is, country) of nationality: JP | State (that is, country) of residence: JP |
| <p>This person is applicant for the purposes of:</p> <p><input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> | |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.</p> | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) | |
|---|---|
| <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request</i> | |
| <p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>AKINAGA Shiro c/o Pharmaceutical Research Institute KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. 1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8731 Japan</p> | <p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP | State <i>(that is, country)</i> of residence: JP |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> | |
| <p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>FUSE Eiichi 207 Rollins Ave. Rockville, MD 20852 U.S.A.</p> | <p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP | State <i>(that is, country)</i> of residence: US |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> | |
| <p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>KUWABARA Takashi c/o Pharmaceutical Research Institute 1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8731 Japan</p> | <p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP | State <i>(that is, country)</i> of residence: JP |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> | |
| <p>Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i></p> <p>YASOSHIMA Kenichi c/o Pharmaceutical Research Institute KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. 1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8731 Japan</p> | <p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i></p> |
| State <i>(that is, country)</i> of nationality: JP | State <i>(that is, country)</i> of residence: JP |
| <p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> | |

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> AE United Arab Emirates | <input type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input type="checkbox"/> AL Albania | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Armenia | <input type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input type="checkbox"/> AT Austria | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AU Australia | <input type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MA Morocco |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BR Brazil | |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> NO Norway |
| <input type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> PL Poland |
| <input type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> DE Germany | <input type="checkbox"/> RO Romania |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark | <input type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> DM Dominica | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estonia | <input type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spain | <input type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input type="checkbox"/> FI Finland | <input type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input type="checkbox"/> GD Grenada | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GE Georgia | <input type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input type="checkbox"/> HR Croatia | <input type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> HU Hungary | <input type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesia | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> IN India | <input type="checkbox"/> US United States of America |
| <input type="checkbox"/> IS Iceland | |
| <input type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input type="checkbox"/> ZA South Africa |
| | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input type="checkbox"/> KR Republic of Korea | Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet: |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | <input type="checkbox"/> DZ X . . . MZ |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input type="checkbox"/> AG X . . . BZ |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| Box No. VI PRIORITY CLAIM | | <input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box. | | |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Filing date of earlier application (day/month/year) | Number of earlier application | Where earlier application is: | | |
| | | national application: country | regional application:* regional Office | international application: receiving Office |
| item (1) 13.07.1999 | 198393/99 | JP | | |
| item (2) | | | | |
| item (3) | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1) | | | | |
| <small>* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.</small> | | | | |
| Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY | | | | |
| Choice of International Searching Authority (ISA) <small>(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):</small> ISA / | | Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office) | | |
| Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING | | | | |
| This international application contains the following number of sheets: request : 5 description (excluding sequence listing part) : 175 claims : 7 abstract : 1 drawings : 0 sequence listing part of description : 0 Total number of sheets : 188 | | This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input type="checkbox"/> other (specify): | | |
| Figure of the drawings which should accompany the abstract: | | Language of filing of the international application: Japanese | | |
| Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT | | | | |
| <small>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</small> | | | | |
| KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. | | FUSE Eiichi | | |
| KANAI Fumihiko | | MURAKATA Chikara | | |
| AMISHIRO Nobuyoshi | | KUWABARA Takashi | | |
| KITAMURA Yushi | | AKIYAMA Tadakazu | | |
| | | YASOSHIMA Kenichi | | |
| | | AKINAGA Shiro | | |

| | | |
|---|--|--|
| For receiving Office use only | | 2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received: |
| 1. Date of actual receipt of the purported international application: | | |
| 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: | | |
| 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2): | | |
| 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / | 6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid. | |

| |
|---|
| For International Bureau use only |
| Date of receipt of the record copy by the International Bureau: |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

8
3/00
Translation
18/030618
5060

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 1224 | FOR FURTHER ACTION | See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |
| International application No. PCT/JP00/04702 | International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00) | Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 498/22, A61K 31/553, A61P 35/00, 43/00 | | |
| Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. | | |

| | |
|----|--|
| 1. | This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. |
| 2. | This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets. |
| 3. | This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application |

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 02 February 2001 (02.02.01) | Date of completion of this report 23 July 2001 (23.07.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP Facsimile No. | Authorized officer Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04702

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04702

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 17-19,23-25

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-19,23-25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

Because the inventions set forth in Claims 17-19 and 23-25 include a step of administering staurosporin derivatives to humans, the inventions set forth in Claims 17-19 and 23-25 relate to a method for treatment of the human or body by therapy as defined by PCT Rule 67.1(iv).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 17-19,23-25.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04702

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-16,20-22,26-28 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1-16,20-22,26-28 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-16,20-22,26-28 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Documents

- WO, 99/02532, A2 (Novartis AG) 21 January 1999 (21.01.99) & AU, 9888562, A1 & ZA, 9805919, A
- EP, 672668, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 20 September 1995 (20.09.95) & US, 5604219, A & JP, 8-283271, A
- JP, 3-220194, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 27 September 1991 (27.09.91) (Family: none)
- JP, 3-72485, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 27 March 1991 (27.03.91) (Family: none)
- JP, 4-364186, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 16 December 1992 (16.12.92) (Family: none)
- US, 5674867, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 7 October 1997 (07.10.97) & EP, 630898, A1 & WO, 94/06799, A1
- WO, 97/05141, A1 (Ciba-Geigy AG) 13 February 1997 (13.02.97) & AU, 9667339, A

Claims 1-16, 20-22, and 26-28

Documents 1-7 cited in the international search report do not disclose the compounds set forth in Claims 2 and 3. Furthermore, the compounds set forth in Claim 1 provide the advantage of low affinity with $h\alpha_1$ AGP by the introduction of the specified substituents other than hydrogen for R2 and R3, and documents 1-7 do not discuss this matter. Therefore, the inventions set forth in Claims 1-16, 20-22 and 26-28 are not disclosed in documents 1-7, and these matters are not obvious to persons skilled in the art from those documents.

As a result, the inventions set forth in Claims 1-16, 20-22 and 26-28 appear to involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 1 月 18 日 (18.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/04125 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 498/22, A61K
31/553, A61P 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04702

(22) 国際出願日: 2000 年 7 月 13 日 (13.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/198393 1999 年 7 月 13 日 (13.07.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 金井文彦 (KANAI, Fumihiko) [JP/JP]. 網城宜善 (AMISHIRO, Nobuyoshi) [JP/JP]. 北村雄志 (KITAMURA, Yushi) [JP/JP]. 村形 力 (MURAKATA, Chikara) [JP/JP]. 秋山忠和 (AKIYAMA, Tadakazu) [JP/JP]. 秋永士朗 (AKINAGA, Shiro) [JP/JP]. 兼原 隆 (KUWABARA, Takashi) [JP/JP]. 八十島健一 (YASOSHIMA, Kenichi)

[JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 布施英一 (FUSE, Eiichi) [US/JP]; メリーランド州20852 ロックヴィル ローリンズ アベニュー 207 Maryland (US).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

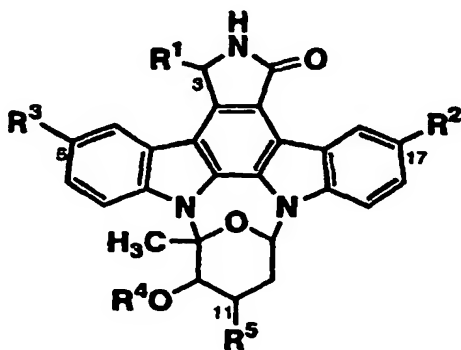
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: STAUROSPORIN DERIVATIVES

(54) 発明の名称: スタウロスポリン誘導体



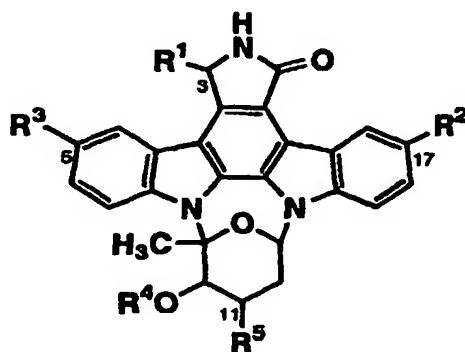
(I)

(57) Abstract: Antitumor agents containing as the active ingredient staurosporin derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof wherein R¹ is hydrogen, hydroxyl, or lower alkoxy; R² and R³ are each independently hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted lower alkenyl, substituted or unsubstituted lower alkynyl, substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted heterocyclic group, halogeno, nitro, formyl, or the like; R⁴ is hydrogen or the like; and R⁵ is NR^{11A}R^{12A} (wherein R^{11A} and R^{12A} are each hydrogen, substituted or unsubstituted lower alkyl, or the like), with the proviso that both R² and R³ are not hydrogen.



(57) 要約:

一般式 (I)



(I)

[式中、 R^1 は水素、ヒドロキシまたは低級アルコキシを表し、 R^2 および R^3 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、ハロゲン、ニトロ、ホルミルなどを表す。 R^4 は水素などを表し、 R^5 は $NR^{11A}R^{12A}$ (式中、 R^{11A} および R^{12A} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表わす) を表す。ただし R^2 および R^3 は同時に水素ではない]で表わされるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤を提供する。

明 細 書

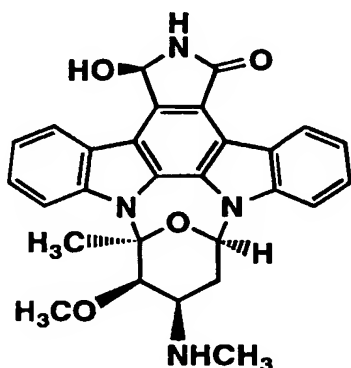
スタウロスポリン誘導体

技術分野

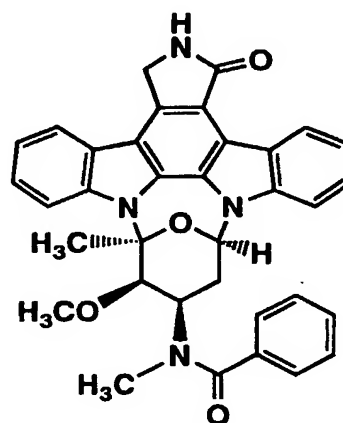
本発明は、腫瘍の治療に有用なスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。さらに抗腫瘍剤の活性増強剤に関する。

背景技術

腫瘍の治療に有効なスタウロスポリン誘導体として、W089/7105にUCN-01、EP657164AにCGP41251等が記載されている。



UCN-01



CGP41251

これらのスタウロスポリン誘導体は、後記の一般式（I）において、 R^2 および R^3 がいずれも水素であるという特徴を有している〔上記の2報以外には、特開昭62-220196、W094/20106、W095/32974、W095/32975、W095/32976、EP624590A等〕。

後記の一般式（I）において、 R^2 および R^3 のうち少なくとも一つが水素でないスタウロスポリン誘導体としては、特開平3-72485、特開平3-220194、特開平4-364186に記載の化合物、W094/6799に記載の化合物およびW097/5141に記載の化合物が知られている。しかし、特開平3-72485、特開平3-220194、特開平4-364186に記載されている化合物は、後記の一般式（I）において、 R^1 が水素でかつ R^2 および R^3 が水素、ニトロ、アミノ、ホルミル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシ

メチルまたはヒドロキシのものに限定されており、また血小板凝集阻害を用途としたものであり、悪性腫瘍の治療に対する効果は示されていない。W094/6799に記載の化合物は、後記の一般式 (I) において、 R^1 が水素でかつ R^2 および R^3 が水素、ハロゲン、ホルミル、低級アルカノイルまたは低級アルコキシのものに限定されており、また血小板減少症治療を用途としたものであり腫瘍の治療に対する効果は示されていない。また、W097/5141に記載の化合物は後記の一般式 (I) において、11位がケトンもしくはオキシム誘導体であるという特徴を有し、合成中間体も含めて、後記の一般式 (I) において、 R^2 および R^3 のうち少なくとも一つが水素でない具体的な化合物は示されていない。

一方、これらの公知化合物の中には、ヒト血漿中に存在するヒト α_1 酸性糖タンパク(以下、 $h\alpha_1$ AGP)と強い親和性を示すものもあることが知られている[ファルマコジェネティクス(Pharmacogenetics)、6巻、411頁(1996年)]。 $h\alpha_1$ AGPとの強い親和性は、化合物の体内動態等に影響を及ぼす可能性があり、化合物をヒトへ投与した際に期待される薬効の発現にも影響を及ぼす可能性も否定できず、 $h\alpha_1$ AGPとの親和性が低いスタウロスポリン誘導体が望まれている。前出の後記の一般式 (I) において R^2 および R^3 がいずれも水素である公知のスタウロスポリン誘導体に関しても、 $h\alpha_1$ AGPとの強固な結合が示されている[日本薬学会第118年会講演要旨集、第4巻、43頁(1998年)]。

一方、UCN-01がシスプラチン(Cisplatin)、マイトマイシンC(Mitomycin C)、5-フルオロウラシル(5-Fluorouracil)等の既存のDNA作用性制癌剤あるいは代謝拮抗剤と、*in vitro*および*in vivo*で相乗的な併用効果を示すことが知られている[プロシーディングス・オブ・アメリカン・アソシエーション・フォー・キャンサー・リサーチ(Proc. Am. Assoc. Cancer Res.)、33巻、514頁(発表番号:3072)(1992年)およびキャンサー・ケモセラピー・ファーマコロジー(Cancer Chemotherapy Pharmacology)、32巻、183頁(1993年)]。上記の相乗効果発現のメカニズムは、DNA作用性制癌剤あるいは代謝拮抗剤により癌細胞がDNAの損傷を受けた場合に、癌細胞が自らの細胞周期をG2期あるいはS期で止めることにより、DNAの損傷を修復する

作用 (G2期あるいはS期における集積作用) をUCN-01が解除 (アブロゲート、abrogate) し、細胞周期の進行を促すことによって、その損傷を修復させるチャンスを奪い、癌細胞をアポトーシス (apoptosis) に導くことによると考えられる [クリニカル・キャンサー・リサーチ (Clinical Cancer Res.), 2巻、791頁 (1996年)、セル・グロース・アンド・ディファレンシエーション (Cell Growth and Differentiation)、8巻、779頁 (1997年)、ジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート (J. Natl. Cancer Inst.), 88巻、956頁 (1996年)、プロシーディングス・オブ・アメリカン・アソシエーション・フォー・キャンサー・リサーチ (Proc. Am. Assoc. Cancer Res.), 39巻、70頁 (発表番号: 476番) (1998年)]。このような作用は、G2期あるいはS期における集積作用の解除 (アブロゲーション、abrogation) 作用と呼ばれ、この作用を有する既存薬剤としてはカフェインが知られているが、その作用濃度はmMレベルと非常に高く、臨床的な有用性はほとんどない [キャンサー・リサーチ (Cancer Res.), 55巻、1643頁 (1995年)]。

そうした中で、100nM以下の低濃度でG2期あるいはS期における集積作用を解除するUCN-01は、これまで知られている中で最も強い解除誘導剤 (アブロゲーションインデューサー、abrogation inducer) であると考えられる。

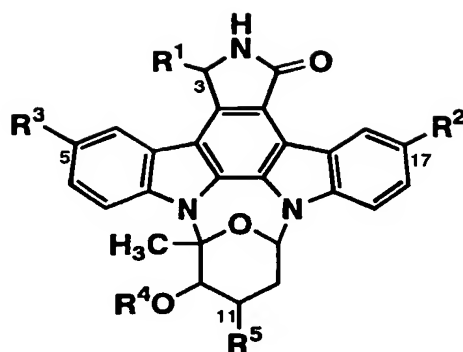
一方で、UCN-01は $h\alpha_1$ AGPと強固に結合し、その生物活性を失うため、臨床においては大量のUCN-01を投与することが必要になると同時に、 $h\alpha_1$ AGP上での薬物間相互作用に関しても注意を払う必要があり、G2期あるいはS期における集積作用の解除誘導剤としてUCN-01を使用する可能性は、限定されたものとなることが予想される [キャンサー・リサーチ (Cancer Res.), 58巻、3248頁 (1998年)]。

従って、一連の $h\alpha_1$ AGPへの結合を回避しつつ、G2期およびS期における集積作用の解除作用を有する抗腫瘍剤の活性増強剤が望まれている。

発明の開示

本発明の目的は、腫瘍の治療に有用なスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。また別の目的としては、抗腫瘍剤の活性を増強する活性増強剤を提供することが挙げられる。

本発明は、一般式 (I)

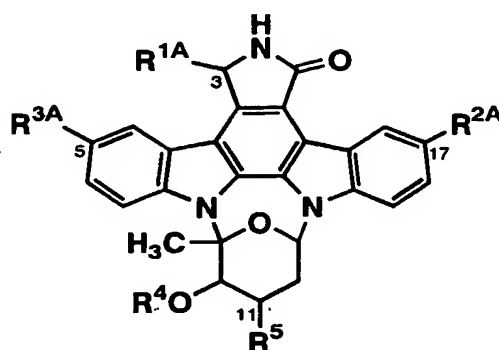


(I)

＜式中、 R^1 は水素、ヒドロキシまたは低級アルコキシであり、 R^2 は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジエニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、 COR^6 [式中、 R^6 は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 NR^7R^8 {式中、 R^7 および R^8 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、隣接するNと一緒に置換もしくは非置換の複素環基(隣接するNと一緒に形成される該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい)を形成する}、 OR^9 (式中、 R^9 は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである) または SR^{10} (式中、 R^{10} は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである) である]、 $NR^{11}R^{12}$ [式中、 R^{11} および R^{12} は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキル、 COR^{13} {式中、 R^{13} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリー

ル、置換もしくは非置換の複素環基、 OR^{9A} （式中、 R^{9A} は前記 R^9 と同義である）、 $NR^{7A}R^{8A}$ （式中、 R^{7A} および R^{8A} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である）である}、 CSR^{13A} （式中、 R^{13A} は前記 R^{13} と同義である）、 SO_2R^{13B} （式中、 R^{13B} は前記 R^{13} と同義である）またはアミノ酸のカルボン酸の水酸基を除く残基（該アミノ酸の官能基は保護基で保護されていてもよい）である] または OR^{14} {式中、 R^{14} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは $CONR^{7B}R^{8B}$ （式中、 R^{7B} および R^{8B} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である）} であり、 R^4 は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルであり、 R^5 は $NR^{11A}R^{12A}$ （式中、 R^{11A} および R^{12A} はそれぞれ前記 R^{11} および R^{12} と同義である）であり、 R^3 は R^2 と同義であるが、 R^2 と R^3 が同時に水素であることはない>で表されるスタウロポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

また本発明は一般式（I A）



(IA)

<式中、 R^{2A} は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ホルミル、ニトロ、アミノ、 COR^{6A1} （式中、 R^{6A1} は置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシである）、 OR^{14A1} （式中、 R^{14A1} は置換もしくは非置換の低級アルキルである）、低級アルキル、置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジェニル、置換もしくは非置換の低級

アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 COR^{6A3} （式中、 R^{6A3} は後記 R^{6A2} と同義である）、 $\text{NR}^{11A2}\text{R}^{12A2}$ （式中、 R^{11A2} および R^{12A2} はそれぞれ後記 R^{11A1} および R^{12A1} と同義である）または OR^{14A3} （式中、 R^{14A3} は後記 R^{14A2} と同義である）であり、

R^{2A} が水素、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ、ハロゲン、ホルミル、ニトロ、アミノ、 COR^{6A1} （式中、 R^{6A1} は置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシである）または OR^{14A1} （式中、 R^{14A1} は置換もしくは非置換の低級アルキルである）であるときに、

R^{3A} は低級アルキル、置換低級アルキル（該置換低級アルキルはヒドロキシメチルではない）、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジエニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 COR^{6A2} [式中、 R^{6A2} は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{NR}^{7A1}\text{R}^{8A1}$ （式中、 R^{7A1} および R^{8A1} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である）、 OR^{9A1} （式中、 R^{9A1} は置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである）または SR^{10A1} （式中、 R^{10A1} は前記 R^{10} と同義である）である]、 $\text{NR}^{11A1}\text{R}^{12A1}$ （式中、 R^{11A1} および R^{12A1} はそれぞれ前記 R^{11} および R^{12} と同義であるが、 R^{11A1} と R^{12A1} が同時に水素であることはない）または OR^{14A2} {式中、 R^{14A2} は置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは $\text{CONR}^{7B1}\text{R}^{8B1}$ （式中、 R^{7B1} および R^{8B1} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である）である} であり、

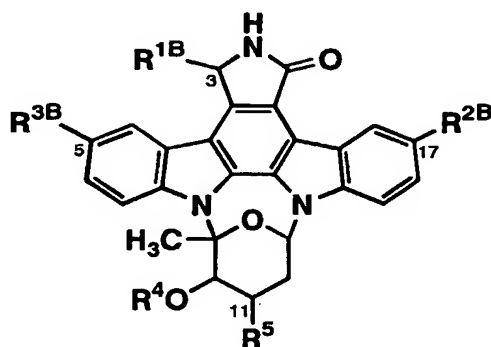
R^{2A} が低級アルキル、置換低級アルキル（該置換低級アルキルはヒドロキシメチルではない）、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジエニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 COR^{6A3} （式中、 R^{6A3} は前記 R^{6A2} と同義である）、 $\text{NR}^{11A2}\text{R}^{12A2}$ （式中、 R^{11A2} および R^{12A2} はそれぞれ前記 R^{11A1} および R^{12A1} と同義である）または OR^{14A3} （式中、 R^{14A3} は前記 R^{14A2} と同義である）であるときに、

R^{3A} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジェニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、 COR^{6A4} {式中、 R^{6A4} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $NR^{7A2}R^{8A2}$ (式中、 R^{7A2} および R^{8A2} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である)、 OR^{9A2} (式中、 R^{9A2} は前記 R^9 と同義である) または SR^{10A2} (式中、 R^{10A2} は前記 R^{10} と同義である) である}、 $NR^{11A3}R^{12A3}$ (式中、 R^{11A3} および R^{12A3} はそれぞれ前記 R^{11} および R^{12} と同義である) または OR^{14A4} (式中、 R^{14A4} は前記 R^{14} と同義である) であり、

R^{1A} は前記 R^1 と同義であり、

R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である>で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。中でも、 R^{1A} がヒドロキシである該スタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が好ましい。

さらに本発明は一般式 (I B)



(IB)

(式中、 R^{1B} 、 R^{2B} および R^{3B} は、それぞれ前記 R^1 、 R^2 および R^3 の定義のうち、 R^1 が水素で R^2 および R^3 が同一または異なって、水素、ニトロ、アミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシまたはヒドロキシメチルであるもの、および R^1 が水素で R^2 および R^3 が同一または異なって、水素、ハロゲン、ホルミル、低級アルカノイルまたは低級アルコキシであるものを除いた基であり、 R^4 および R^5 はそれぞれ前

記と同義である)で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。中でも、 R^{1B} がヒドロキシである該スタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が好ましい。

また本発明は、一般式 (I A) において、
 R^{2A} が、アミノ、ハロゲン、ホルミルまたはヒドロキシであり、
 R^{3A} が、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、低級アルキル、置換低級アルキル (該置換低級アルキルはヒドロキシメチルではない) または $NHCOR^{13A1}$ (式中、 R^{13A1} は前記 R^{13} と同義である) であるか、
 R^{2A} が、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、低級アルキル、置換低級アルキル (該置換低級アルキルはヒドロキシメチルではない) または $NHCOR^{13A2}$ (式中、 R^{13A2} は前記 R^{13} と同義である) であり、
 R^{3A} が、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $NHCOR^{13A3}$ (式中、 R^{13A3} は前記 R^{13} と同義である) であるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

中でも、 R^{1A} がヒドロキシである該スタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が好ましい。

本発明は一般式 (I B) において、 R^{2B} および R^{3B} が同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、アミノ、ハロゲン、ホルミル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $NHCOR^{13}$ (式中、 R^{13} は前記と同義である) であるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

中でも、 R^{1B} がヒドロキシである該スタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が好ましい。

本発明は、一般式 (I A) または (I B) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の少なくとも一つと薬理学的に許容される担体含有する医薬組成物に関する。

本発明は、一般式 (I) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、抗腫瘍剤の活性増強剤に関する。また本発明は、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用を解除することにより抗腫瘍剤の活性を増強する該活性増強剤に関する。

本発明は、一般式 (I) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤に関する。

本発明は、一般式 (I A) または (I B) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、抗腫瘍剤の活性増強剤に関する。また本発明は、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用を解除することにより抗腫瘍剤の活性を増強する該活性増強剤に関する。

本発明は、一般式 (I A) または (I B) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤に関する。

本発明は、一般式 (I A) または (I B) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の少なくとも一つを含有する抗腫瘍剤に関する。

本発明は、一般式 (I A) または (I B) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の少なくとも一つを含有する医薬に関する。

本発明は、一般式 (I) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む悪性腫瘍の治療方法に関する。

本発明は、一般式 (I) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む抗腫瘍剤の活性増強方法に関する。

本発明は、一般式 (I) で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除方法に関する。

本発明は、抗腫瘍剤の製造のための一般式 (I) で表されるスタウロスポリン誘

導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

本発明は、抗腫瘍剤の活性増強剤の製造のための一般式（I）で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

本発明は、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤の製造のための一般式（I）で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

本発明は、一般式（I A）または（I B）で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む悪性腫瘍の治療方法に関する。

本発明は、一般式（I A）または（I B）で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む抗腫瘍剤の活性増強方法に関する。

本発明は、一般式（I A）または（I B）で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除方法に関する。

本発明は、抗腫瘍剤の製造のための一般式（I A）または（I B）で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

本発明は、抗腫瘍剤の活性増強剤の製造のための一般式（I A）または（I B）で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

本発明は、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤の製造のための一般式（I A）または（I B）で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

以下、一般式（I）で表される化合物を化合物（I）という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物（I）、化合物（I A）および化合物（I B）の各基の定義において、低

級アルキルは、炭素数 1～8 の直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等を表す。

低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

シクロアルキルは、炭素数 3～6 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を表す。

低級アルケニルは、炭素数 2～6 の直鎖または分岐状の、例えばビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等を表す。

低級アルカジエニルは、炭素数 5～8 の直鎖または分岐状の、例えばペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル等を表す。

低級アルキニルは、炭素数 2～8 の直鎖または分岐状の、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等を表す。

低級アルカノイルは、炭素数 2～9 の直鎖または分岐状の、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等を表す。

アリールおよびアロイルのアリール部分は、例えばフェニル、ナフチル等を表す。

複素環基は、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジニル等の脂肪族複素環基またはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル等の芳香族複素環基を表す。

隣接する N と一緒になって形成される複素環基(隣接する N と一緒になって形成される該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい)は、ピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、N-メチルピペラジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、インドリル、イソインドリル等を表す。

ハロゲンハフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す。

アミノ酸はグリシン、アラニン、プロリン、グルタミン酸、リジン、セリン、システイン、シスチン、スレオニン、バリン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、フェニルアラニン、チロシン、チロキシン、ヒドロキシプロリン、トリプトファン、アスパラギン酸、アルギニン、オルニチン、ヒスチジン等の α -アミノ酸を表す。アミノ酸の官能基の保護基は、通常ペプチド合成で用いられるもので、例えばベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシ、tert-ブトキシ、メトキシベンゼンスルホニル等を表す。

置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基は、同一または異なって、置換数1~3の、例えばハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アリール、置換アリール（該置換アリールの置換基は後記の置換アリールの置換基と同義である）、複素環基、置換複素環基（該置換複素環基の置換基は後記の置換複素環基の置換基と同義である）、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ {式中、 R^{15} および R^{16} は同一または異なって、水素、ヒドロキシ、アラルキル、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、置換アリール（該置換アリールの置換基は後記の置換アリールの置換基と同義である）、複素環基または置換複素環基（該置換複素環基の置換基は後記の置換複素環基の置換基と同義である）であるか、隣接するNと一緒になって複素環基（隣接するNと一緒になって形成される該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい）を形成する}、 $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ [式中、 R^{17} および R^{18} は同一または異なって、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルカノイル、アロイル、アリール、置換アリール（該置換アリールの置換基は後記の置換アリールの置換基と同義である）、複素環基、置換複素環基（該置換複素環基の置換基は後記の置換複素環基の置換基と同義である）、置換低級アルキル {該置換低級アルキルはヒドロキシ、低級アルコキシ、 $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{19}$ (式中、 n は1~15の整数であり、 R^{19} は低級アルキルである)、オキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール（該置換アリールの置換基は後記の置換アリールの置換基と同義である）、複素環基、置換複素環基（該置換複素環基の置換基は後

記の置換複素環基の置換基と同義である)、 $\text{CONR}^{15A}\text{R}^{16A}$ (式中、 R^{15A} および R^{16A} はそれぞれ前記 R^{15} および R^{16} と同義である)、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノのうち少なくとも1つで置換されている}、シクロアルキルまたはアラルキルオキシカルボニルであるか、隣接するNと一緒になって複素環基(隣接するNと一緒になって形成される該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい)を形成するか、または隣接するNと一緒になって置換複素環基(隣接するNと一緒になって形成される該置換複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよく、隣接するNと一緒になって形成される該置換複素環基の置換基は後記の隣接するNと一緒になって形成される該置換複素環基の置換基と同義である)を形成する]、 $\text{N}^+\text{R}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{X}^-$ {式中、 R^{20} および R^{21} は同一または異なって、低級アルキルであるか、隣接するNと一緒になって複素環基(隣接するNと一緒になって形成される該複素環基は酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい)を形成するか、 R^{22} は低級アルキルであり、Xは塩素、臭素またはヨウ素の各原子である}、 OR^{23} {式中、 R^{23} は水素、低級アルキル、低級アルカノイル、置換低級アルキル {該置換低級アルキルはヒドロキシ、低級アルコキシ、 $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{nA}\text{R}^{19A}$ (式中、 nA は1~15の整数であり、 R^{19A} は低級アルキルである)、オキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール(該置換アリールの置換基は後記の置換アリールの置換基と同義である)、複素環基、置換複素環基(該置換複素環基の置換基は後記の置換複素環基の置換基と同義である)、 $\text{CONR}^{15B}\text{R}^{16B}$ (式中、 R^{15B} および R^{16B} はそれぞれ前記 R^{15} および R^{16} と同義である)、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノのうち少なくとも1つで置換されている}、アリール、置換アリール(該置換アリールの置換基は後記の置換アリールの置換基と同義である)、複素環基、置換複素環基(該置換複素環基の置換基は後記の置換複素環基の置換基と同義である)である}、 SR^{23A} (式中、 R^{23A} は前記 R^{23} と同義である)または $\text{SO}_2\text{R}^{23B}$ (式中、 R^{23B} は低級アルキルである)等を表す。該低級アルキル、該低級アルコキシ、該低級アルコキシカルボニル、該低級アルキルアミノおよび該ジ低級アルキルアミノにおける低級アルキル部分は、前記低級ア

ルキルと同義である。該シクロアルキルおよび該低級アルケニルは各々、前記のシクロアルキルおよび低級アルケニルと同義である。該低級アルカノイルは前記低級アルカノイルと同義である。該アリールおよび該アロイルのアリール部分は前記アリールと同義であり、該アラルキルおよび該アラルキルオキシカルボニルにおけるアラルキル部分は、炭素数7～15の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等を表す。該複素環基は前記複素環基と同義であり、隣接するNと一緒に形成される該複素環基は前記の隣接するNと一緒に形成される複素環基と同義である。該ハロゲンとは前記と同義である。

置換低級アルケニル、置換低級アルカジエニルおよび置換低級アルキニルにおける置換基としては、置換低級アルキルの置換基として挙げたものの他にオキソが挙げられる。

置換低級アルカノイルにおける置換基は、同一または異なって、置換数1～3の、例えばハロゲンまたは $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ （式中、 R^{17} および R^{18} はそれぞれ前記 R^{17} および R^{18} と同義である）等を表す。

置換アリール、置換アロイルにおける置換基は、同一または異なって、置換数1～3の、例えばハロゲン、低級アルキル、置換低級アルキル（該置換低級アルキルの置換基はハロゲン、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシまたは低級アルコキシである）、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、シアノ等を表す。該低級アルキルおよび該低級アルコキシカルボニル、該低級アルコキシ、該低級アルキルアミノまたは該ジ低級アルキルアミノにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。該低級アルカノイルは前記低級アルカノイルと同義である。該ハロゲンは前記ハロゲンと同義である。

置換複素環基および隣接するNと一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、置換アリール、置換アロイルにおける置換基として挙げたものの他に、オキソが挙げられる。

化合物（I）の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、アミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸塩等の付加塩が挙げられる。

本発明で提供される活性増強剤と併用可能な抗腫瘍剤としては、DNA作用性制癌剤である、シスプラチン（Cisplatin）およびカルボプラチン（Carboplatin）等のプラチナ製剤、マイトマイシン（Mitomycin）系薬剤、ナイトジェンマスタード系薬剤、ニトロソウレア系薬剤、CPT-11およびトポテカン等のカンプトテシシン誘導体（トポイソメラーゼI阻害剤）、エトポサイド（トポイソメラーゼII阻害剤）等、また代謝拮抗剤である、5-フルオロウラシル（5-Fluorouracil）誘導体、シトシンアラビノシド（Cytosine arabinoside、Ara-C）およびゲムシタビン（Gemcitabine）等のシチジン（Cytidine）誘導体、フルダラビン（Fludarabine）等のアデノシン（Adenosine）誘導体、メトトレキサート（Methotrexate）誘導体およびトウミデックス（Toumidex）等のTS（チミジル酸合成酵素）阻害剤等が挙げられる。

次に化合物（I）の製造法について説明する。

なお、以下に記載の反応工程における各基の定義は特に断らない限り、前記それぞれの基と同義である。

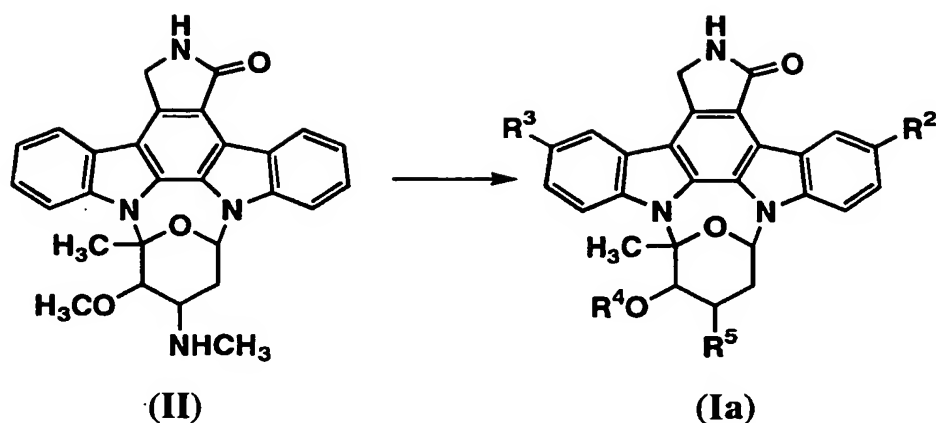
化合物（I）は、以下の反応工程に従い製造することができる。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入

および脱離方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T.W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.)(1981年)] を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

製造法 1

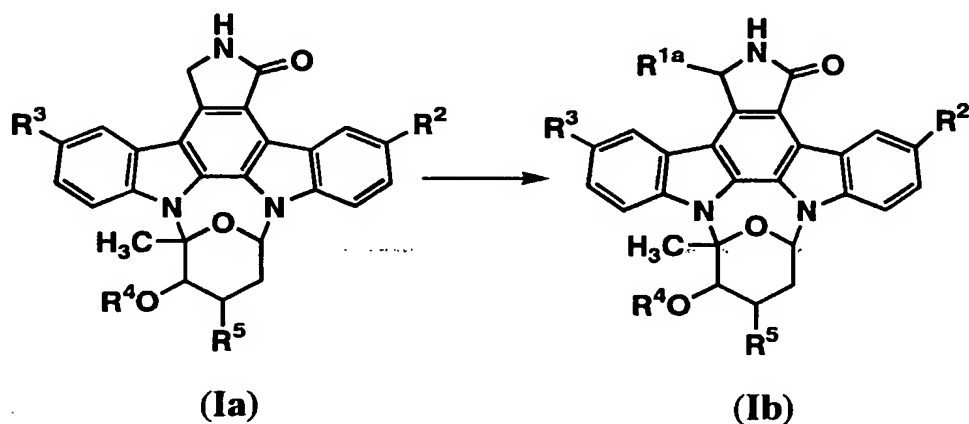
化合物 (I) において、 R^1 が水素である化合物 (I a) は、公知の方法 [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 117巻、552頁(1995年)、ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(J. Antibiotics), 30巻、275頁(1977年)、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー、ケミカル・コミュニケーションズ(J. Chem. Soc., Chem. Comm.), 800頁(1978年)等]により入手することができる化合物 (I I) より、公知の方法 {例えば、 R^2 または R^3 が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、 COR^6 (式中、 R^6 は前記と同義である)、 $NR^{11}R^{12}$ (式中、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ前記と同義である) 等のものはW088/7045またはW097/46565等に記載の方法、また R^2 または R^3 がホルミル、低級アルカノイル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、 OR^{14} (式中、 R^{14} は前記と同義である) 等のものは特開平3-220194またはW094/6799等に記載の方法} またはそれらに準じて製造することができる。



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である)

製造法 2

化合物 (I) において、 R^1 がヒドロキシまたは低級アルコキシである化合物 (I b) は、化合物 (I a) より公知の方法 (例えば、 R^1 がヒドロキシである化合物はW089/7105、特開平1-168689または特開平6-9645等に記載の方法、 R^1 が低級アルコキシである化合物はW089/7105または特開平1-168689等に記載の方法) またはそれらに準じて製造することができる。



(式中、 R^{1a} はヒドロキシまたは低級アルコキシであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である)

実施例で得られる化合物 (I) および参考例で得られる化合物における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 の置換基に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法

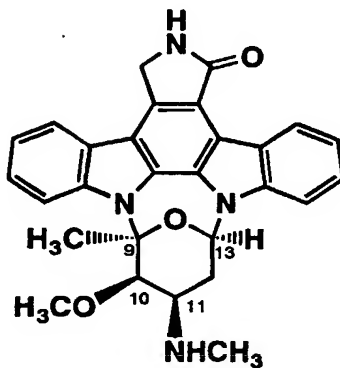
[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R.C.ラロック(Larock)著、(1989年)] によっても行うことができる。

上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (I) を得ることができる。

上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせて行うことができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I) には、位置異性体、幾何異性体、互変異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るが、可能な全ての異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も、本発明の抗腫瘍剤、抗腫瘍剤の活性増強剤、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤に使用される。

また化合物 (I) において、より望ましい化合物は、9位、10位、11位及び13位について、下式で表されるスタウロスポリンと同じ立体配置を有する化合物である。



スタウロスポリン

化合物 (I) の塩を取得したい場合には、化合物 (I) の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

また、化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明に包含される。

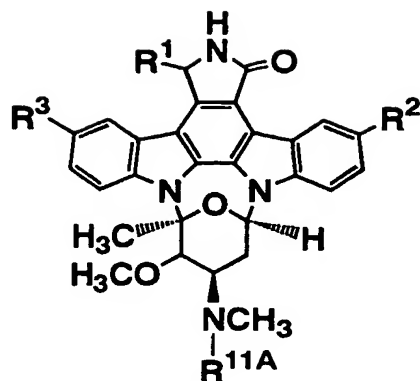
化合物（I）の具体例を第1表に、また参考例記載の化合物を第2表に示す。なお表中、(a)、(b)および(c)は、3位置換基R¹に基づく立体化学に関して、下記に示す高速液体クロマトグラフィー（HPLC）条件において、より保持時間の長い異性体、より保持時間の短い異性体および両異性体の混合物であることをそれぞれ表す。

HPLC分析は以下の通り行なった。

カラム：YMC AM312, (50 x 6 mm I.D.)

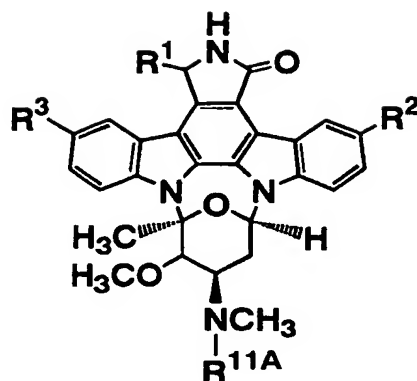
移動相：50%メタノールー0.02 mol/Lリン酸緩衝液（pH = 7）より出発し、一定割合でメタノール濃度を高めながら15分間かけて100%メタノールとし、以降100%メタノールにて溶出した。

第1表 (1)



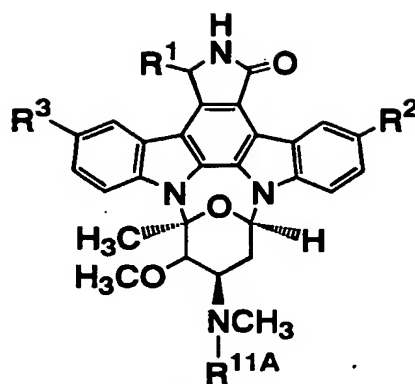
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|----------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------|
| 1 | 1 | NH ₂ | H | H | OH(a) |
| 1 | 2 | NH ₂ | H | H | OH(b) |
| 2 | 3 | NH ₂ | NH ₂ | H | OH(a) |
| 2 | 4 | NH ₂ | NH ₂ | H | OH(b) |
| 3 | 5 | N(CH ₃) ₂ | H | H | H |
| 4 | 6 | N(CH ₃) ₂ | H | H | OH(a) |
| 4 | 7 | N(CH ₃) ₂ | H | H | OH(b) |
| 5 | 8 | N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃) ₂ | H | OH(a) |
| 5 | 9 | N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃) ₂ | H | OH(b) |
| 6 | 10 | CHO | H | H | OH(c) |
| 7 | 11 | CHO | CHO | H | OH(a) |
| 7 | 12 | CHO | CHO | H | OH(b) |
| 8 | 13 | CH ₂ OH | H | H | OH(a) |
| 8 | 14 | CH ₂ OH | H | H | OH(b) |
| 9 | 15 | CH ₂ OH | CH ₂ OH | H | OH(a) |
| 9 | 16 | CH ₂ OH | CH ₂ OH | H | OH(b) |
| 10 | 17 | CH ₃ | H | H | H |
| 11 | 18 | CH ₃ | H | H | OH(c) |

第1表(2)



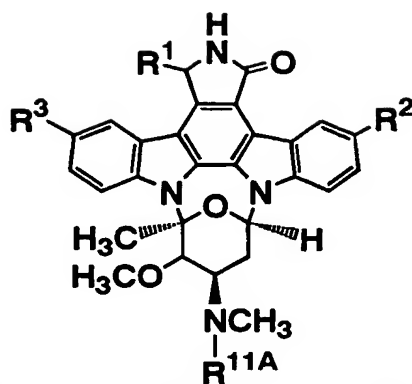
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|-----------------|-----------------|-------------------|----------------------|
| 12 | 19 | CH ₃ | CH ₃ | H | H |
| 13 | 20 | CH ₃ | CH ₃ | H | OH(c) |
| 14 | 21 | OH | H | H | OH(b) |
| 15 | 22 | OH | OH | H | OH(a) |
| 15 | 23 | OH | OH | H | OH(b) |
| 16 | 24 | Br | H | H | OH(c) |
| 17 | 25 | Br | Br | H | OH(c) |
| 18 | 26 | I | I | COCF ₃ | OCH ₃ (c) |
| 19 | 27 | I | I | H | OCH ₃ (c) |
| 20 | 28 | I | I | H | OH(c) |
| 21 | 29 | Br | NO ₂ | COCF ₃ | H |
| 22 | 30 | Br | NO ₂ | H | H |
| 23 | 31 | Br | NH ₂ | COCF ₃ | H |
| 24 | 32 | H | NH ₂ | H | OH(a) |
| 24 | 33 | H | NH ₂ | H | OH(b) |
| 25 | 34 | NH ₂ | Br | H | H |

第1表 (3)



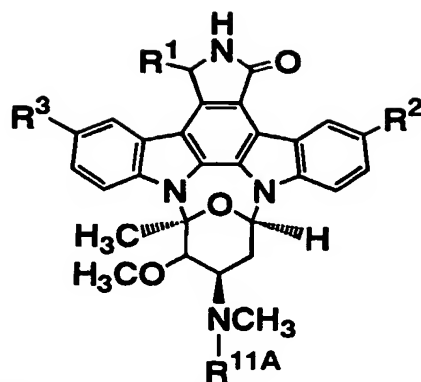
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|---|----------------|-------------------|----------------|
| 26 | 35 | C≡CC(CH ₃) ₂ OH | H | COCF ₃ | H |
| 27 | 36 | C≡CC(CH ₃) ₂ OH | H | H | H |
| 28 | 37 | C≡CC(CH ₃) ₂ OH | H | H | OH(b) |
| 28 | 38 | C≡CC(CH ₃) ₂ OH | H | H | OH(a) |
| 29 | 39 | C≡CCH ₂ CH ₂ OH | H | COCF ₃ | H |
| 30 | 40 | C≡CCH ₂ CH ₂ OH | H | H | H |
| 31 | 41 | C≡CCH ₂ CH ₂ OH | H | H | OH(b) |
| 31 | 42 | C≡CCH ₂ CH ₂ OH | H | H | OH(a) |
| 32 | 43 | C≡CH | H | COCF ₃ | H |
| 32 | 44 | C≡CH | H | H | H |
| 33 | 45 | C≡CH | H | H | OH(b) |
| 33 | 46 | C≡CH | H | H | OH(a) |
| 34 | 47 | C≡CC ₆ H ₅ | H | COCF ₃ | H |
| 35 | 48 | C≡CC ₆ H ₅ | H | H | H |
| 36 | 49 | C≡CCH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | COCF ₃ | H |
| 36 | 50 | C≡CCH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H | H |

第 1 表 (4)



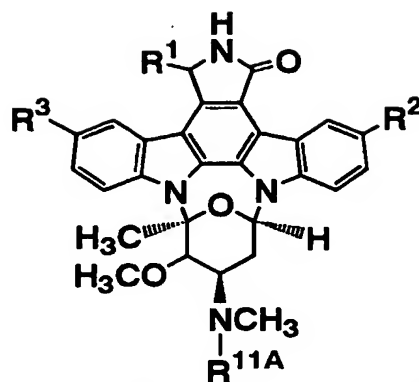
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|--|----------------|-------------------|----------------|
| 37 | 51 | C≡CCH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H | OH(b) |
| 37 | 52 | C≡CCH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H | OH(a) |
| 38 | 53 | C≡CCH ₂ OCH ₃ | H | COCF ₃ | H |
| 39 | 54 | C≡CCH ₂ OCH ₃ | H | H | H |
| 40 | 55 | CH=CHCO ₂ CH ₃ | H | COCF ₃ | H |
| 41 | 56 | CH=CHCO ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 42 | 57 | CH=CH ₂ | H | COCF ₃ | H |
| 43 | 58 | CH=CH ₂ | H | H | H |
| 44 | 59 | CH=CH-N $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$ | H | COCF ₃ | H |
| 45 | 60 | CH=CH-N $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$ | H | H | H |
| 46 | 61 | CH=CH-N $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$ | H | COCF ₃ | H |
| 47 | 62 | CH=CH-N $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$ | H | H | H |

第1表 (5)



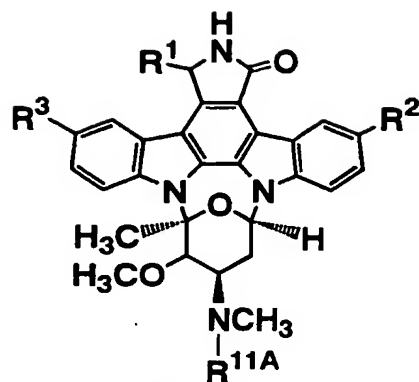
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|------------------------------|----------------|--------------------|----------------|
| 48 | 63 | <chem>CH=CH-N#N</chem> | H | <chem>COCF3</chem> | H |
| 49 | 64 | <chem>CH=CH-N#N</chem> | H | H | H |
| 50 | 65 | <chem>CH=CH-N#N</chem> | H | H | OH(c) |
| 51 | 66 | <chem>CH=CH-c1cccnc1</chem> | H | <chem>COCF3</chem> | H |
| 52 | 67 | <chem>CH=CH-c1cccnc1</chem> | H | H | H |
| 53 | 68 | <chem>CH=CH-c1cccnc1</chem> | H | H | OH(b) |
| 53 | 69 | <chem>CH=CH-c1cccnc1</chem> | H | H | OH(a) |
| 54 | 70 | <chem>CH=CH-c1scnc1C</chem> | H | H | H |
| 55 | 71 | <chem>CH=CH-N#N</chem> | H | H | H |
| 56 | 72 | <chem>CH=CHCONH2</chem> | H | H | H |
| 57 | 73 | <chem>CH=CHCO2C(CH3)3</chem> | H | H | H |
| 58 | 74 | <chem>CH=CHCO2H</chem> | H | <chem>COCF3</chem> | H |

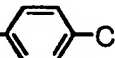
第1表 (6)



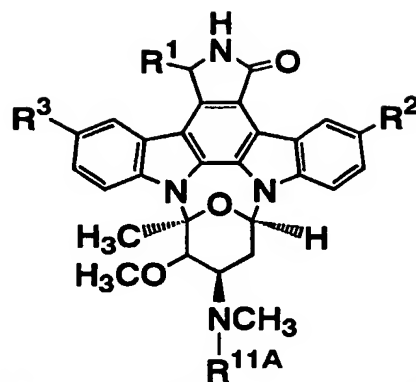
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|---|--|-------------------|----------------|
| 59 | 75 | CH=CH-CON | H | H | H |
| 60 | 76 | CH=CH-CON | H | H | H |
| 61 | 77 | CH=CHSO ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 62 | 78 | CH=CHCOCH ₃ | H | H | H |
| 63 | 79 | CH=CH- | CH=CH- | H | H |
| 64 | 80 | CH=CHCO ₂ CH ₃ | CH=CHCO ₂ CH ₃ | H | H |
| 65 | 81 | CH ₂ CH ₂ - | H | COCF ₃ | H |
| 66 | 82 | CH ₂ CH ₂ - | H | H | H |
| 67 | 83 | CH ₂ CH ₂ - | H | H | H |
| 68 | 84 | CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 69 | 85 | C ₆ H ₅ | H | COCF ₃ | H |
| 70 | 86 | C ₆ H ₅ | H | H | H |
| 71 | 87 | | H | COCF ₃ | H |
| 72 | 88 | | H | H | H |

第1表 (7)



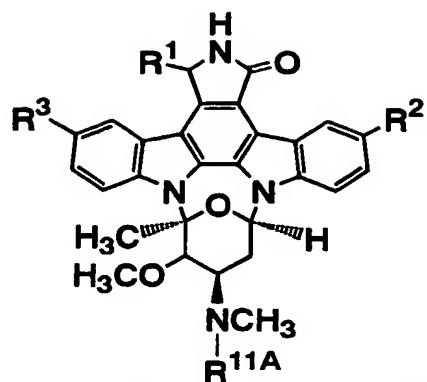
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|---|--|-------------------|----------------|
| 73 | 89 | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H | H |
| 74 | 90 | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H | OH(c) |
| 75 | 91 | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H |
| 76 | 92 | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | OH(c) |
| 77 | 93 | CH ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅ | H | H | H |
| 78 | 94 | CH ₂ NH(CH ₂) ₃ CH ₃ | H | H | H |
| 79 | 95 | CH ₂ NHCH ₃ | H | H | H |
| 80 | 96 | CH ₂ NHC(CH ₃) ₃ | H | H | H |
| 81 | 97 | CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH | H | H | H |
| 82 | 98 | CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H | H |
| 83 | 99 | CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃ | H | H | H |
| 84 | 100 | CH ₂ NHC ₆ H ₅ | H | H | H |
| 85 | 101 | CH ₂ NH-  | H | H | H |
| 86 | 102 | CH ₂ OCH ₃ | H | H | H |
| 87 | 103 | CH ₂ OCH ₃ | H | H | OH(a) |
| 87 | 104 | CH ₂ OCH ₃ | H | H | OH(b) |
| 88 | 105 | CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | H | COCF ₃ | H |

第 1 表 (8)



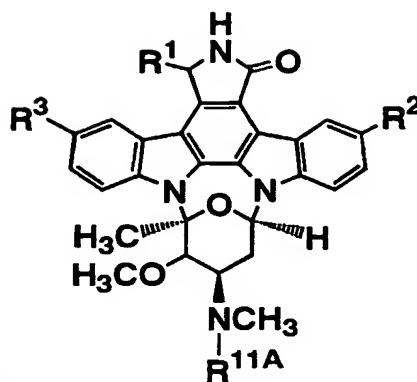
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|---|---|-------------------|----------------|
| 89 | 106 | CH ₂ OCH ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 90 | 107 | CH ₂ OCH ₃ | CH ₂ OCH ₃ | COCF ₃ | H |
| 91 | 108 | CH ₂ OCH ₃ | CH ₂ OCH ₃ | H | H |
| 92 | 109 | CH ₂ OCH ₃ | CH ₂ OCH ₃ | H | OH(a) |
| 92 | 110 | CH ₂ OCH ₃ | CH ₂ OCH ₃ | H | OH(b) |
| 93 | 111 | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 94 | 112 | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | H | H | OH(a) |
| 94 | 113 | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | H | H | OH(b) |
| 95 | 114 | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | H | H |
| 96 | 115 | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | H | OH(a) |
| 96 | 116 | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | CH ₂ SCH ₂ CH ₃ | H | OH(b) |
| 97 | 117 | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 98 | 118 | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | H | H | OH(a) |
| 98 | 119 | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | H | H | OH(b) |
| 99 | 120 | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | H | H |
| 100 | 121 | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | H | OH(a) |
| 100 | 122 | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃ | H | OH(b) |

第1表 (9)



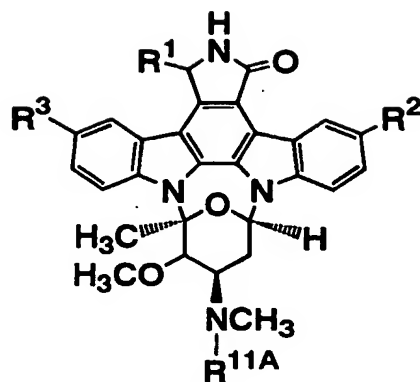
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|---|---------------------------------------|-------------------|----------------|
| 101 | 123 | NHCONHCH ₂ CH ₃ | NHCONHCH ₂ CH ₃ | H | H |
| 102 | 124 | NHCONHC ₆ H ₅ | NHCONHC ₆ H ₅ | H | H |
| 103 | 125 | NHCONH ₂ | H | H | H |
| 104 | 126 | NHCONH ₂ | H | H | OH(c) |
| 105 | 127 | NHCONHCH ₂ CH ₃ | H | COCF ₃ | H |
| 106 | 128 | NHCONHCH ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 107 | 129 | NHCONHCH ₂ CH ₃ | H | H | OH(c) |
| 108 | 130 | NHCONHCH ₂ CH=CH ₂ | H | H | H |
| 109 | 131 | NHCONHC ₆ H ₅ | H | COCF ₃ | H |
| 110 | 132 | NHCONHC ₆ H ₅ | H | H | H |
| 111 | 133 | NHCONHC ₆ H ₅ | H | H | OH(c) |
| 112 | 134 | NHCOCH ₂ NH ₂ | H | H | H |
| 113 | 135 | NHCOCH ₂ NH ₂ | H | H | OH(c) |
| 114 | 136 | NHCO(CH ₂) ₂ NH ₂ | H | H | H |
| 115 | 137 | NHCSNHC ₆ H ₅ | H | H | H |
| 116 | 138 | NHCSNHCH ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 117 | 139 | NHCSNHCH ₂ CH ₃ | H | H | OH(c) |

第1表 (10)



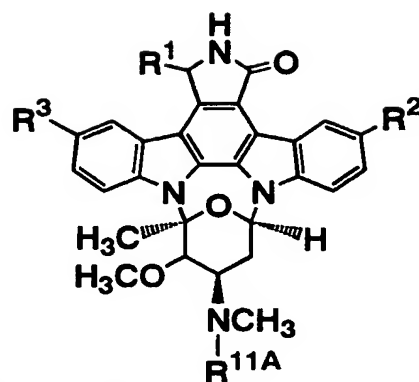
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|-----------------------------------|----------------|-------------------|----------------|
| 118 | 140 | | H | H | H |
| 119 | 141 | NHCOC ₆ H ₅ | H | COCF ₃ | H |
| 120 | 142 | NHCOC ₆ H ₅ | H | H | H |
| 121 | 143 | NHCO- | H | COCF ₃ | H |
| 122 | 144 | NHCO- | H | H | H |
| 123 | 145 | NHCO- | H | COCF ₃ | H |
| 124 | 146 | NHCO- | H | H | H |
| 125 | 147 | NHCO- | H | H | H |
| 126 | 148 | NHCO- | H | H | OH(b) |
| 126 | 149 | NHCO- | H | H | OH(a) |

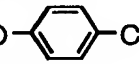
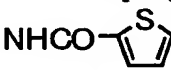
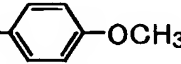
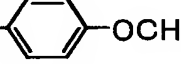
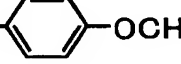
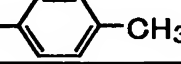
第1表 (11)



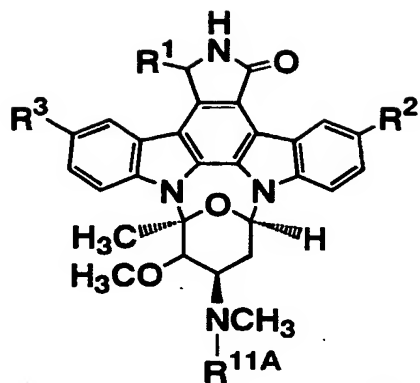
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|---|----------------|-------------------|----------------|
| 127 | 150 | NHCO- | Br | H | H |
| 128 | 151 | NHCO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | H | COCF ₃ | H |
| 129 | 152 | NHCO- | H | H | H |
| 130 | 153 | NHCOC(CH ₃) ₃ | H | H | H |
| 131 | 154 | NHCO- | H | H | H |
| 132 | 155 | NHCOCH=CH ₂ | H | H | H |
| 133 | 156 | NHCO(CH ₂) ₆ CH ₃ | H | H | H |
| 134 | 157 | NHCO- | H | H | H |
| 135 | 158 | NHCO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | H | H | H |

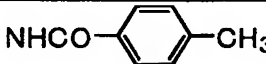
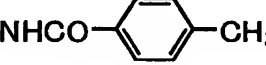

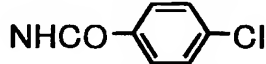
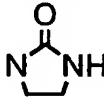
第1表 (12)



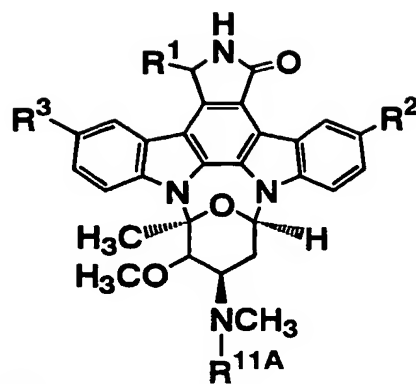
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|---|--|-------------------|----------------|
| 136 | 159 | NHSO ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 137 | 160 | NHSO ₂ C ₆ H ₅ | H | H | H |
| 138 | 161 | NHCOCH ₃ | H | H | H |
| 139 | 162 | Br | NHCOC ₆ H ₅ | H | H |
| 140 | 163 | Br | NHCO-  | COCF ₃ | H |
| 141 | 164 | Br | NHCOCO ₂ CH ₃ | COCF ₃ | H |
| 142 | 165 | Br | NHCO-  | H | H |
| 143 | 166 | Br | NHCO-  | H | H |
| 144 | 167 | Br | NHCO-  | H | OH(b) |
| 144 | 168 | Br | NHCO-  | H | OH(a) |
| 145 | 169 | Br | NHCO-  | H | H |



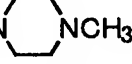

第1表 (13)



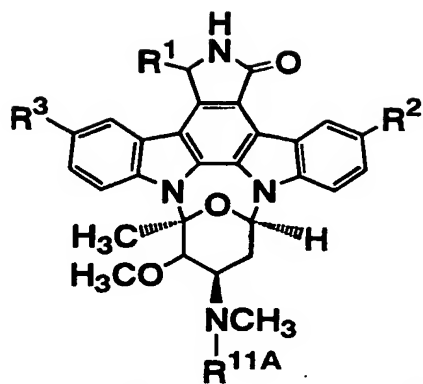
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|--------------------------------------|--|------------------|----------------|
| 146 | 170 | CH=CHCO ₂ CH ₃ | NHCO-  | H | H |
| 147 | 171 | NH ₂ | NHCO-  | H | H |
| 148 | 172 | Br | NHCO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | H | H |
| 149 | 173 | H | NHCOC ₆ H ₅ | H | H |
| 150 | 174 | H | NHCO-  | H | H |
| 151 | 175 | H | NHCO(CH ₂) ₂ CONH ₂ | H | H |
| 152 | 176 | H | NHCO-  | H | H |
| 153 | 177 | H | NHCONHCH ₂ CH ₃ | H | H |
| 154 | 178 | H | NHCONH ₂ | H | H |
| 155 | 179 | H | NHCONHCH ₂ CH=CH ₂ | H | H |
| 156 | 180 | H |  | H | H |


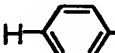
第1表 (14)



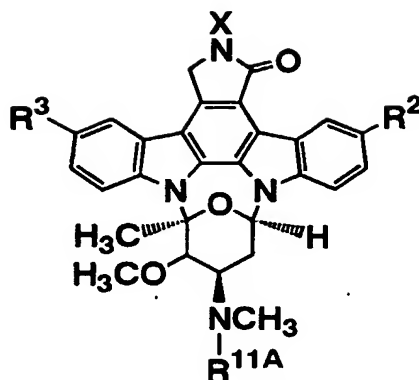
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|--|----------------|------------------|----------------|
| 157 | 181 | CONH(CH ₂) ₃ CH ₃ | H | H | H |
| 158 | 182 | CONHCH ₃ | H | H | H |
| 159 | 183 | CONHCH ₂ C ₆ H ₅ | H | H | H |
| 160 | 184 | CONHCH ₃ | H | H | OH(b) |
| 160 | 185 | CONHCH ₃ | H | H | OH(a) |
| 161 | 186 | CONH(CH ₂) ₂ OH | H | H | H |
| 162 | 187 | CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | H | H | H |
| 163 | 188 | CON  | H | H | H |
| 164 | 189 | CON  | H | H | H |
| 165 | 190 | CON  NCH ₃ | H | H | H |
| 166 | 191 | CON  | H | H | H |

第1表 (15)



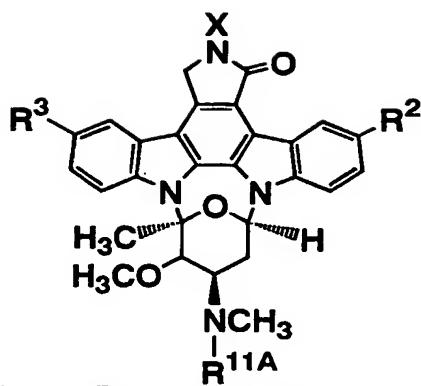
| 実施例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | R ¹ |
|-----|-----------|---|---|------------------|----------------|
| 167 | 192 | CON(CH ₃) ₂ | H | H | H |
| 168 | 193 | CONHCH ₂ CONH ₂ | H | H | H |
| 169 | 194 | CONH ₂ | H | H | H |
| 170 | 195 | CONHC(CH ₃) ₃ | H | H | H |
| 171 | 196 | CONHCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | H | H | H |
| 171 | 197 | CONHCH ₂ CO ₂ H | H | H | H |
| 172 | 198 | COHN-  -OCH ₃ | H | H | H |
| 173 | 199 | CONH-  -Cl | H | H | H |
| 174 | 200 | CONH(CH ₂) ₃ CH ₃ | CONH(CH ₂) ₃ CH ₃ | H | H |
| 175 | 201 | CON(CH ₃) ₂ | CON(CH ₃) ₂ | H | H |
| 176 | 202 | CONHCH ₂ CH ₂ OH | CONHCH ₂ CH ₂ OH | H | H |
| 177 | 203 | CONHCH ₃ | CONHCH ₃ | H | H |

第2表(1)



| 参考例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | X |
|-----|-----------|--------------------|--------------------|--|-------------------|
| 1 | a | H | H | COCF ₃ | H |
| 2 | b | H | H | COOCH ₂ C ₆ H ₅ | H |
| 3 | c | NO ₂ | H | COCF ₃ | H |
| 4 | d | NH ₂ | H | COCF ₃ | H |
| 5 | e | NH ₂ | NH ₂ | COCF ₃ | H |
| 6 | f | NO ₂ | NO ₂ | COOCH ₂ C ₆ H ₅ | H |
| 7 | g | CHO | H | COCF ₃ | H |
| 7 | h | CHO | CHO | COCF ₃ | H |
| 8 | i | H | H | COCF ₃ | COCH ₃ |
| 9 | j | CHO | H | COCF ₃ | COCH ₃ |
| 9 | k | CHO | CHO | COCF ₃ | COCH ₃ |
| 10 | m | CH ₂ OH | H | COCF ₃ | COCH ₃ |
| 11 | n | CH ₂ OH | CH ₂ OH | COCF ₃ | COCH ₃ |
| 12 | p | CH ₂ OH | H | H | H |
| 13 | q | CH ₂ OH | CH ₂ OH | H | H |
| 14 | r | OH | H | H | H |
| 15 | s | OH | OH | H | H |

第2表 (2)



| 参考例 | 化合物 番号 | R ² | R ³ | R ^{11A} | X |
|-----|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 16 | t | CO ₂ H | H | COCF ₃ | COCH ₃ |
| 17 | u | CO ₂ H | CO ₂ H | COCF ₃ | COCH ₃ |
| 18 | v | CO ₂ H | H | H | H |
| 19 | w | CO ₂ H | CO ₂ H | H | H |
| 20 | y | Br | H | COCF ₃ | H |
| 21 | z | Br | H | H | H |
| 22 | aa | Br | Br | COCF ₃ | H |
| 23 | ab | Br | Br | H | H |
| 24 | ac | I | H | COCF ₃ | H |
| 25 | ad | I | I | COCF ₃ | H |
| 26 | ae | I | I | H | H |

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、その薬理作用およびその投与目的に応じ、そのままあるいは各種の製薬形態で 사용할 ことができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として有効な量の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を薬理学的に許容される担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製薬組成物は、経口的または軟膏、注射などの非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖、グルコース、ショ糖、マンニット、メチルセルロース等の賦形剤、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、結晶セルロース等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等の結合剤、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビット脂肪酸エステル等の界面活性剤などを常法に従って用いればよい。錠剤 1 個あたり 1~200 mg の活性成分を含有する錠剤が好適である。

顆粒剤の調製にあたっては、例えば乳糖、ショ糖等の賦形剤、デンプン等の崩壊剤、ゼラチン等の結合剤などを常法により用いればよい。粉剤の調製にあたっては、例えば乳糖、マンニット等の賦形剤などを常法に従って用いればよい。カプセル剤の調製にあたっては、例えばゼラチン、水、ショ糖、アラビアゴム、ソルビット、グリセリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク等を常法により用いればよい。カプセル 1 個あたり 0.1~200 mg の活性成分を含有するカプセルが好適である。

シロップ剤の調製にあたっては、例えばショ糖などの糖、水、エタノール等を常法により用いればよい。

軟膏の調製にあたっては、例えばワセリン、液体パラフィン、ラノリン、マクロゴール等の軟膏基剤、ラウリル乳酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム等の乳化剤等を常法により用いればよい。

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、植物油（オリーブ油、落花生油等）、溶剤（オレイン酸エチル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、可溶化剤（安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ウレタン等）、等張化剤（食塩、グルコース等）、保存剤（フェノール、クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール等）、抗酸化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）等を常法により用いればよい。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、経口的または軟膏、注射として非経口的に投与可能であり、その有効容量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、0.1～200mg/kgを投与するのが好ましい。

次に化合物（I）の活性について試験例で説明する。

試験例 1 ヒト肺癌細胞A-549細胞株に対する細胞増殖抑制活性試験

10%牛胎児血清およびペニシリン/ストレプトマイシンを含むRoswell Park Memorial Institute's Medium (RPMI)1640培地で 1.0×10^4 個/mLに調製したヒト肺癌細胞A-549細胞株を96穴マイクロタイタープレート（ヌンク社製、商品番号：167008）に各ウェルあたり0.1mLずつ分注した。細胞を炭酸ガスインキュベーター内で37°Cで20時間培養し、次いで10mmol/Lに調製した試験化合物のジメチルスルホキシド（DMSO）溶液を培養用の培地で希釈し、0.05mLずつウェルに加え、プレート内でピペッティング操作により段階的に希釈し、炭酸ガスインキュベーター内で37°C下、72時間培養した。

培養上清を除去後、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide（シグマ社製）]1mg/mLを含む培地を各ウェルに0.05mLずつ加え、炭酸ガスインキュベーター内で37°C下、5時間培養した。次いで、培地を除去後、DMSOを各ウェルに0.1mLずつ加え、プレートミキサーで激しく攪拌後、マイクロプレートリーダー（和光純薬社製）で550nmの吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性は50%増殖

阻止濃度(IC_{50})として、マイクロプレートリーダーに付属する測定用ソフトウェア (Soft Max Pro)の計算式を用いて算出した。

試験例 2 Dextran Coated Charcoal (DCC)を用いたヒトAGPとの親和性試験

試験化合物のDMSO溶液をヒトAGPの等張化リン酸緩衝液 (PBS (pH=7.4))溶液に添加し、 $20\mu\text{mol/L}$ の化合物/ヒトAGP等モル溶液を作成した。この溶液をあらかじめ 37°C で15分間以上プレインキュベーション後、 4 mg/mL DCCのPBS溶液と等量で混合し、さらにインキュベーションを続けた。混合後、2時間経過した時点で一部を採取し、遠心操作 (4°C , $20000\times g$, 2分間) により活性炭を沈殿させ、上清をHPLC分析に供した。また $20\mu\text{mol/L}$ の化合物/ヒトAGP等モル溶液とPBS(pH 7.4)を等量で混合した溶液をDCC未処理試料としてHPLC分析に供した。DCC未処理試料 (PBSとの混合溶液)のピーク平均面積に対するDCC処理試料のピーク面積相対比を結合率(%)として算出した。結合率の値の小さいものほどヒトAGPに結合しにくい化合物と考えた。

試験例 1 および試験例 2 の結果を第 3 表に示す。

第3表

| 化合物 番号 | 細胞増殖抑制活性 (IC ₅₀ / μ mol/L) | h α_1 AGP結合率 (%) |
|-----------|--|----------------------------|
| UCN-01 | 0.018 | 76.8 |
| 2 | 0.015 | 20.5 |
| 3 | 0.059 | 10.6 |
| 11 | 0.053 | 5.8 |
| 15 | 0.074 | 18.0 |
| 36 | 0.076 | 36.1 |
| 40 | 0.024 | 33.5 |
| 44 | 0.0051 | 16.4 |
| 64 | 0.026 | 19.8 |
| 102 | 0.0092 | 37.7 |
| 129 | 0.11 | 18.4および9.6 |
| 147 | 0.19 | 36.9 |
| 172 | 0.14 | 18.0 |
| 176 | 0.034 | 21.2 |

試験例3 細胞周期のG2期およびS期における集積作用の化合物による解除作用

G2期およびS期における集積作用の化合物による解除作用は、ヒト類表皮癌細胞A431株(以下、A431細胞という)を用いて検討した。10cmシャーレ(Falcon社製、商品番号3003)に10%牛胎児血清を含むDMEM培地(ニッスイ社製、以下、培地Aという)で 3×10^4 個/mlに調製したA431細胞を10mlずつ分注した。該プレートを炭酸ガスインキュベータ内で37°C、24時間培養後、これに培地Aにより終濃度20 μ mol/Lとなるように調製したシスプラチン(Cisplatin、Sigma社製)を加えて、さらに炭酸ガス

インキュベータ内で37°C、1時間培養した。

培地を除去後、PBS(-) [リン酸緩衝生理食塩水 (カルシウムイオンを含まない)、大日本製薬社製] で洗浄後、さらに培地Aを加えて炭酸ガスインキュベータ内で37°C、15時間培養後、培地Aで適宜希釈した化合物を加え、さらに炭酸ガスインキュベータ内で37°C、8時間培養した。培養上清を回収後、PBS(-) で洗浄し、0.25% Trypsin (GIBCO BRL社製) および0.02% エチレンジアミン四酢酸 (和光純薬社製) 水溶液にて細胞を剥離し、70% エタノール水溶液で細胞濃度が 10^6 個/mlとなるように固定し、4°Cの冷室で保存した。固定化した細胞はエタノールを遠心、除去後、PBS(-) で洗浄し0.1% Nonidet P-40 (半井化学薬品) を含む0.25mg/mL ribonuclease A type 1-A (Sigma社製) PBS(-) 溶液で37°Cで30分間処理後、Propidium iodide (Sigma社製) 0.1% NP-40/PBS(-) 溶液を最終濃度 $50\mu\text{g/mL}$ となるように加え、氷中で20分間以上染色した。

DNAヒストグラムはEPICS ELITE Flow Cytometerを用いて測定し、細胞周期の分布はMultiCycle Programを用いて解析した。

結果を第4表に示す。なお、試験例3に示す方法においては、細胞周期のG2期とM期を判別し得ないため、G2期とM期を併せた分布 (G2期+M期) をパーセント表示で表す。但しM期は全体(100%)の1%程度を占めるのみであり、(G2期+M期) の分布比率とG2期のそれはほぼ同一であると考えられる。

第 4 表

| | 細胞周期分布 (%) | | |
|---|------------|------|-------------|
| | G 1 期 | S 期 | G 2 期 + M 期 |
| 無処理 | 36.1 | 49.9 | 14.0 |
| シスプラチン(20 μ mol/L) | 5.5 | 77.0 | 17.5 |
| シスプラチン(20 μ mol/L) + UCN-01(50nmol/L) | 31.9 | 40.5 | 27.6 |
| シスプラチン(20 μ mol/L) + 化合物3 (200nmol/L) | 22.0 | 55.3 | 22.7 |
| シスプラチン(20 μ mol/L) + 化合物11 (200nmol/L) | 28.5 | 54.0 | 17.5 |
| シスプラチン(20 μ mol/L) + 化合物22 (200nmol/L) | 15.7 | 46.3 | 38.1 |
| シスプラチン(20 μ mol/L) + 化合物52 (200nmol/L) | 22.9 | 63.7 | 13.4 |

シスプラチン (20 μ mol/L) 単独処理群での細胞周期分布は、無処理群での細胞周期分布に比べてS期の増加、(G2期+M期)の増加、G1期の減少(次の細胞周期への進行阻止すなわちG2期あるいはS期における集積作用)が認められた。

シスプラチン (20 μ mol/L) にUCN-01 (50nmol/L) を併用した場合には、S期の低下およびG1期の増加 (G2期およびS期における集積作用の解除) が認められた。

化合物3、11、22、52 (各200nmol/L) とシスプラチンとを併用した場合にも、同様にG2期およびS期における集積作用の解除作用が確認された。従って、本発明の化合物がG2期およびS期における集積作用を解除し、シスプラチンの殺細胞効果を増強することが示唆された。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例に用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$)においては、化合物および測定条件によって交換性水素が明瞭には観測されないことがある。尚、シグナルの多重度の表記は通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上広いシグナルであることを表わす。

実施例 1 化合物 1 および化合物 2

工程 1

参考例 2 で得られた化合物 b 1.01 g (1.68 mmol)を塩化メチレン100 mLに溶解し氷冷下、発煙硝酸0.30 mL (6.9 mmol)を加え、10分間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水にて中和後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 40/1で溶出)にて精製後、メタノールにてトリチュレーションし、17-ニトロ-11-N-ベンジルオキシカルボニルスタウロスポリン 800 mg (73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.24 (1H, brs), 8.48 (1H, s), 8.34 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (1H, brd, $J = 9.2$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz), 7.44 - 7.12 (6H, m), 7.10 (1H, m), 5.24 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.08 (2H, s), 4.68 (1H, m), 4.26 (1H, brs), 2.83 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.32 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 646 ($M + 1$)⁺

工程 2

17-ニトロ-11-N-ベンジルオキシカルボニルスタウロスポリン205 mg (0.318 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド 20 mLに溶解し、水酸化パラジウム 206 mg存在下、常温常圧にて2時間、水素ガス存在下で接触還元を行なった。反応

液をセライト濾過後、減圧下溶媒を除去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 4/1で展開)で精製し、17-アミノスタウロスポリンを114 mg (75%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.48 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.43 (1H, s), 7.99 - 7.92 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.29 - 7.24 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 6.61 (1H, m), 4.90 (2H, s), 4.10 (1H, brs), 3.26 (1H, m), 3.18 (3H, brs), 2.41 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.66 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 482 ($M + 1$)⁺

工程 3

17-アミノスタウロスポリン108 mg (0.224 mmol)をジメチルスルホキシドに溶解し、6 mol/L水酸化ナトリウム2.0 mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、氷水にて希釈し、HP-20 resin (三菱化学ダイヤイオンHP20)にてジメチルスルホキシドを水洗処理後、メタノール次いでアセトンにて溶出し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%-アンモニア水 = 40/10/1で展開)、次いで更に分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 4/1で展開)で分離精製後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル混合溶媒にてトリチュレーションし、化合物1を19.1 mg (17%)、化合物2を26.1 mg (23%)得た。HPLCより水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物1 (96% d.e.)、化合物2 (95% d.e.)であった。

化合物 1

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.37 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.5, 0.8$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.30 - 7.20 (2H, m), 6.56 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 4.86 (2H, brm), 4.08 (1H, brd, $J = 3.0$ Hz), 3.27 (3H, brs), 3.33 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.67 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 498 ($M + 1$)⁺

化合物 2

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.65 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.9, 0.8$ Hz), 7.29 - 7.20 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.57 (1H, m), 6.34 (2H, s), 4.08 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.25 (3H, brs), 2.43 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.60 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 498 ($M + 1$) $^+$

実施例 2 化合物 3 および化合物 4

工程 1

実施例 1 の工程 2 に準じて、参考例 6 で得られた化合物 f 210 mg (0.305 mmol) を水酸化パラジウム 211 mg 存在下、水素ガス存在下で接触還元にして、5, 17-ジアミノスタウロスポリンを 116 mg (77%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.33 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (1H, s), 6.82 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.55 (1H, m), 4.80 (2H, s), 4.77 (4H, brm), 4.02 (1H, brs), 3.34 (1H, m), 3.11 (3H, brs), 2.68 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.76 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 497 ($M + 1$) $^+$

工程 2

実施例 1 の工程 3 に準じて、5, 17-ジアミノスタウロスポリン 87.1 mg (0.170 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム 1.7 mL より、化合物 3 を 9.9 mg (11%)、化合物 4 を 11.4 mg (13%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 3 (90% d.e.)、化合物 4 (91% d.e.) であった。

化合物 3

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.55 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J = 2.3$ Hz),

7.62 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (1H, brs), 7.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 6.53 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.81 (4H, brm), 4.01 (1H, brs), 3.33 (1H, m), 3.18 (3H, brs), 2.38 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.77 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 513 ($M + 1$)⁺

化合物 4

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.54 (1H, brs), 7.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 6.54 (1H, m), 6.24 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.18 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.85 (4H, m), 4.03 (1H, brs), 3.34 (1H, m), 3.11 (3H, brm), 2.50 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.77 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 513 ($M + 1$)⁺

実施例 3 化合物 5

工程 1

参考例 4 で得られた化合物 d 115 mg (0.183 mmol) をジクロロエタン 14 mL に溶解し、アルゴン雰囲気下 37% ホルムアルデヒド水溶液 0.20 mL (2.5 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 515 mg (2.43 mmol) および酢酸 0.15 mL (2.5 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。水を加えて反応を停止した後、飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 15/1 で展開) で精製し、17-ジメチルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 90.4 mg (62%) 得た。

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.89 (1H, brs), 8.56 (1H, brs), 8.06 - 7.95 (2H, m), 7.64 - 7.20 (4H, m), 6.99 (1H, brs), 4.99 (2H, s), 4.90 (1H, m), 4.43 (1H, brs), 2.97 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.84 (1H, m), 2.77 (3H, s),

2.50 (1H, m), 2.37 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 606 (M + 1)⁺

工程 2

17-ジメチルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスチウロスポリン 90.1 mg (0.149 mmol)をクロロホルム20 mLおよびメタノール10 mLの混合溶媒に溶解し、6 mol/L水酸化ナトリウム3 mLを加え、室温で30分間攪拌した。1 mol/L塩酸で中和後、飽和重曹水を加えて弱アルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 15/1で展開)で精製し、化合物5を58.2 mg (77%)得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.81 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.41 (1H, s), 7.99 - 7.93 (2H, m), 7.45 - 7.37 (2H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.63 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.07 (1H, brs), 3.34 (1H, m), 3.28 (3H, brs), 2.95 (6H, s), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.53 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 509 (M)⁺

実施例 4 化合物6および化合物7

実施例1の工程3に準じて、化合物5 48.0 mg (0.094 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム1.0 mLより、化合物6を7.4 mg (15%)、化合物7を12.1 mg (24%)得た。HPLCより水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物6 (95%d.e.)、化合物7 (91%d.e.)であった。

化合物6

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.75 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.65 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.7, 7.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 7.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 6.60 (1H, m), 6.42 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.36 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.06 (1H, brs), 3.34 (4H, m), 2.95 (6H, s), 2.50 (2H, m), 2.27

(3H, s), 1.57 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 526 (M + 1)⁺

化合物 7

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.75 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.66 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.4, 7.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 6.61 (1H, m), 6.36 (2H, s), 4.06 (1H, brs), 3.34 (1H, m), 3.28 (3H, brm), 2.95 (6H, s), 2.50 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.48 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 526 (M + 1)⁺

実施例 5 化合物 8 および化合物 9

工程 1

参考例 6 で得られた化合物 f 1.02 g (1.48 mmol) をテトラヒドロフラン 50 mL およびエタノール 50 mL の混合溶媒に溶解し、塩化スズ (II)・2 水和物 4.42 g (19.6 mmol) を加え、60°C に加温し、テトラヒドロフラン 10 mL およびエタノール 10 mL の混合溶媒に溶解した水素化ホウ素ナトリウム 169 mg (4.47 mmol) を加え、7 時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水をゆっくり加えて中和し、生じた沈殿物を濾別した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/酢酸 = 9/1/0.1 で溶出) で精製後、酢酸エチルにてトリチュレーションし、5, 17-ジアミノ-11-N-ベンジルオキシカルボニルスタウロスポリンを 388 mg (44%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.48 (1H, s), 8.09 (1H, brs), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 - 7.41 (5H, m), 7.26 - 7.18 (2H, m), 6.83 - 6.74 (3H, m), 5.26 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.16 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.83 (2H, s), 4.66 (1H, m), 4.08 (1H, s), 2.73 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.21 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 631 ($M + 1$)⁺

工程 2

実施例 3 の工程 1 に準じて、5, 17-ジアミノ-11-N-ベンジルオキシカルボニルスタウロスポリン 115 mg (0.183 mmol)、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.30 mL (3.7 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 777 mg (3.67 mmol) および酢酸 0.22 mL (3.7 mmol) より、5, 17-ビス (ジメチルアミノ) -11-N-ベンジルオキシカルボニルスタウロスポリンを 114 mg (91%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.95 (1H, brs), 8.17 (1H, brm), 7.74 (1H, brm), 7.19 - 7.43 (9H, m), 6.86 (1H, m), 5.19 - 5.26 (2H, m), 5.14 (2H, s), 4.65 (1H, m), 4.13 (1H, brs), 3.03 (14H, m), 2.74 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.25 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 687 ($M + 1$)⁺

工程 3

実施例 1 の工程 2 に準じて、5, 17-ビス (ジメチルアミノ) -11-N-ベンジルオキシカルボニルスタウロスポリン 111 mg (0.162 mmol) を 10%パラジウム炭素 (50%含水品) 113 mg、水素ガス存在下、接触還元 に付して、5, 17-ビス (ジメチルアミノ) スタウロスポリンを 55.6 mg (62%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.83 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.11 - 6.99 (2H, m), 6.67 (1H, m), 5.12 (2H, brs), 4.13 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.01 - 2.95 (15H, m), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.94 (3H, brm).

MS (FAB, m/z): 553 ($M + 1$)⁺

工程 4

実施例 1 の工程 3 に準じて、5, 17-ビス (ジメチルアミノ) スタウロスポリン 72.1 mg (0.130 mmol)、ジメチルスルホキシド および 6 mol/L 水酸化ナトリウム 1.5 mL より、化合物 8 を 3.5 mg (5%)、化合物 9 を 14.8 mg (20%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 8 (99% d.e.)、化

合物 9 (97%d.e.)であった。

化合物 8

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.74 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.57 (1H, s), 7.83 - 7.70 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.09 - 6.97 (2H, m), 6.58 (1H, m), 6.39 (2H, m), 4.03 (1H, brs), 3.35 (1H, m), 3.27 (3H, brm), 2.95 (12H, s), 2.50 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.65 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 569 ($M + 1$) $^+$

化合物 9

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.73 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.61 (1H, s), 7.80 - 7.71 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 6.59 (1H, m), 6.35 (2H, brs), 4.01 (1H, brs), 3.35 (1H, m), 3.28 (3H, brs), 2.95 (12H, s), 2.50 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.53 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 569 ($M + 1$) $^+$

実施例 6 化合物 10

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 7 で得られた化合物 g 12.4 mg (0.0216 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 mL より、化合物 10 を 9.5 mg (20%) 得た。HPLC より水酸基に基づく異性体の混合物 (1: 1) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.09 (1H, s), 9.74 (1H, brs), 8.90 (1H, brs), 8.43 and 8.37 (Total 1H, 2d, $J = 7.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 6.79 (1H, brs), 6.60 - 6.36 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.64 - 2.40 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.46 and 1.38 (Total 3H, 2brs).

MS (FAB, m/z): 511 ($M + 1$) $^+$

実施例 7 化合物 1 1 および化合物 1 2

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 7 で得られた化合物 h 46.5 mg (0.0752 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.20 mL より、化合物 1 1 を 9.7 mg (24%)、化合物 1 2 を 7.1 mg (18%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 1 1 (89.9% d.e.)、化合物 1 2 (85.4% d.e.) であった。

化合物 1 1

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.10 (1H, s), 10.09 (1H, s), 9.76 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 9.03 (1H, brs), 8.98 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (1H, brs), 6.68 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.70 - 2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.39 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 539 ($M + 1$) $^+$

化合物 1 2

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.10 (1H, s), 10.09 (1H, s), 9.76 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 9.04 (1H, brs), 8.92 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (1H, brs), 6.68 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.70 - 2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.39 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 539 ($M + 1$) $^+$

実施例 8 化合物 1 3 および化合物 1 4

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 1 2 で得られた化合物 p 43.3 mg (0.0866 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.10 mL より、

化合物 1 3 を 10.6 mg (24%)、化合物 1 4 を 7.1 mg (16%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 1 3 (76.8%d.e.)、化合物 1 4 (90.3%d.e.) であった。

化合物 1 3

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.14 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.66 (1H, brs), 6.52 - 6.30 (2H, m), 5.17 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.65 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.52 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 513 ($M + 1$) $^+$

化合物 1 4

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.13 (1H, brs), 8.75 (1H, brs), 8.32 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 3.3, 3.0$ Hz), 6.50 - 6.30 (2H, m), 5.18 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.45 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 513 ($M + 1$) $^+$

実施例 9 化合物 1 5 および化合物 1 6

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 1 3 で得られた化合物 q 68.6 mg (0.130 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.20 mL より、化合物 1 5 を 4.0 mg (6%)、化合物 1 6 を 6.3 mg (9%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 1 5 (99.3%d.e.)、化合物 1 6 (94.7%d.e.) であった。

化合物 1 5

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.14 (1H, brs), 8.69 (1H, brs), 8.29 (1H, brs), 7.91 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz), 6.69 (1H, brs), 6.50 - 6.30 (2H, m), 5.13 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.12 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.84 - 4.56 (4H, m), 4.08 (2H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.53 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 543 ($M + 1$)⁺

化合物 1 6

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.14 (1H, brs), 8.68 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 7.90 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 6.65 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 5.22 - 5.02 (2H, m), 4.66 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.64 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.53 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 543 ($M + 1$)⁺

実施例 1 0 化合物 1 7

参考例 7 で得られた化合物 *g* 124 mg (0.211 mmol) に塩化メチレン 2 mL、トリフルオロ酢酸 1.0 mL (13 mmol) およびトリエチルシラン 0.10 mL (0.63 mmol) を加えて室温で 20 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 1/1 で展開) で精製し、次いで実施例 3 の工程 2 に準じて、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で処理し、化合物 1 7 を 34.0 mg (32%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.05 (1H, brs), 8.48 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (1H, ddd, $J = 8.9, 7.6, 1.3$ Hz), 7.30 - 7.20 (2H, m), 6.65 (1H, dd, $J = 3.6, 2.6$ Hz), 4.92 (2H, s), 4.05 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (5H, m), 2.28 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 481 (M + 1)⁺

実施例 1 1 化合物 1 8

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 1 7 30.3 mg (0.0631 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.20 mL より、化合物 1 8 を 8.8 mg (28%) 得た。HPLC より水酸基に基づく異性体の混合物 (1.39:1) であった。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.00 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 8.40 and 8.34 (Total 1H, 2d, J = 6.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.2, 7.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 7.3 Hz), 6.63 (1H, brs), 6.50 - 6.30 (2H, m), 4.07 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.40 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.27 and 2.26 (Total 3H, 2s), 1.53 and 1.45 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 497 (M + 1)⁺

実施例 1 2 化合物 1 9

実施例 1 0 に準じて、参考例 7 で得られた化合物 h 111 mg (0.180 mmol) に、トリフルオロ酢酸 1.0 mL (13 mmol) および トリエチルシラン 0.15 mL (0.90 mmol) を作用させた後、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で処理し、化合物 1 9 を 34.6 mg (41%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.04 (1H, brs), 8.46 (1H, brs), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, brs), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.9, 1.3 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 3.6, 3.0 Hz), 4.90 (2H, s), 4.02 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.39 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (8H, m), 2.25 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 495 (M + 1)⁺

実施例 1 3 化合物 2 0

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 19 28.0 mg (0.0567 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.20 mL より、化合物 20 を 15.0 mg (52%) 得た。HPLC より水酸基に基づく異性体の混合物 (1.10:1) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.99 (1H, brs), 8.70 (1H, brs), 8.20 and 8.14 (Total 1H, 2brs), 7.82 and 7.82 (Total 1H, 2d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz), 6.63 (1H, m), 6.50 - 6.30 (2H, m), 4.04 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (8H, m), 2.25 and 2.24 (Total 3H, 2s), 1.55 and 1.46 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 511 ($M + 1$)⁺

実施例 14 化合物 21

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 14 で得られた化合物 r 28.0 mg (0.0581 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.10 mL より、化合物 21 を 5.9 mg (20%) 得た。HPLC より水酸基に基づくジアステレオマー比は、(93.5% d.e.) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.03 (1H, brs), 8.71 (1H, brs), 8.62 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44 - 7.32 (2H, m), 7.22 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 6.60 (1H, brs), 6.44 - 6.30 (2H, m), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.28 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.51 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 499 ($M + 1$)⁺

実施例 15 化合物 22 および化合物 23

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 15 で得られた化合物 s 39.4 mg (0.0791 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.20 mL より、化合物 22 を 7.5 mg (18%)、化合物 23 を 11.9 mg (29%) 得た。HPLC より水酸基に

基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 2 2 (85.8%d.e.)、化合物 2 3 (67.3%d.e.)であった。

化合物 2 2

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.07 (1H, brs), 9.01 (1H, brs), 8.63 (1H, brs), 8.61 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.98 - 6.80 (2H, m), 6.56 (1H, brs), 6.31 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.50 - 2.35 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.63 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 515 ($M + 1$) $^+$

化合物 2 3

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.07 (1H, brs), 9.00 (1H, brs), 8.64 (1H, brs), 8.60 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00 - 6.80 (2H, m), 6.57 (1H, brs), 6.32 - 6.20 (2H, m), 4.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.25 (3H, s), 2.58 - 2.36 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.56 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 515 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 6 化合物 2 4

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 2 1 で得られた化合物 z 100 mg (0.156 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.3 mL より、化合物 2 4 を 20.5 mg (23%) 得た。HPLC より水酸基に基づく異性体の混合物 (1.22:1) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.39 (1H, brs), 8.84 (1H, brs), 8.42 and 8.36 (Total 1H, 2d, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, m), 6.47 (1H, m), 6.42 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.37 and 3.36 (Total

3H, 2s), 3.32 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.29 and 2.30 (Total 3H, 2s), 1.49 and 1.41 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 563, 561 (M + 1)⁺

実施例 17 化合物 25

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 23 で得られた化合物 a b 100 mg (0.139 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.3 mL より、化合物 25 を 19.1 mg (21%) 得た。HPLC より水酸基に基づく異性体の混合物 (1:2.2) であった。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.39 (1H, brs), 8.89 (1H, brs), 8.57 and 8.49 (Total 1H, 2d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 6.72 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.41 (1H, m), 4.07 (1H, brs), 3.42 (1H, m), 3.40 and 3.39 (Total 3H, 2s), 2.51 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.43 and 1.35 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 483 (M + 1)⁺

実施例 18 化合物 26

参考例 25 において、化合物 a d を得る際の副生成物として、化合物 26 (化合物 a からの収率: 4%) が得られた。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.65 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.32 (1H, brs), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 1.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 9.2, 3.3 Hz), 6.29 (1H, s), 4.98 (1H, m), 3.79 (1H, s), 3.34 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.06 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 845 (M + 1)⁺

実施例 19 化合物 27

化合物 26 37.9 mg (0.0449 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液 1.1 mL およびクロロホルム 0.23 mL に溶解し、室温で 17.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 15/1 で展開) で精製し、化合物 27 を 26.3 mg (78%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.55 (1H, s), 9.06 (1H, brs), 8.53 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (1H, m), 6.49 (1H, s), 4.04 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.21 (3H, s), 2.47 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.34 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 749 ($M + 1$) $^+$

実施例 20 化合物 28

実施例 1 の工程 3 に準じて、参考例 26 で得られた化合物 a e 168 mg (0.206 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.40 mL より、化合物 28 を 16.1 mg (11%) 得た。HPLC より水酸基に基づく異性体の混合物 (1:1.35) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.57 (1H, s), 8.87 (1H, brs), 8.75 and 8.67 (Total 1H, 2s), 7.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.69 (1H, m), 6.55 (1H, m), 6.39 (1H, m), 4.06 (1H, brs), 3.38 (3H, s), 3.25 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.25 (3H, s), 1.44 and 1.36 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 735 ($M + 1$) $^+$

実施例 21 化合物 29

実施例 1 の工程 1 に準じて、参考例 20 で得られた化合物 y 5.40 g (8.95 mmol) および発煙硝酸 1.5 mL (36 mmol) より、化合物 29 を 3.96 g (64%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 9.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.73 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 9.2, 4.9$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 4.99 (1H, m), 4.09 (1H, brs), 3.01 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 686 ($M + 1$) $^+$

実施例 2 2 化合物 3 0

実施例 1 9 に準じて、化合物 2 9 50.0 mg (0.0728 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 3 0 を 12.3 mg (29%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.47 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.73 (1H, brs), 8.29 (1H, dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.08 (2H, s), 4.12 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.32 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.27 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 590 ($M + 1$) $^+$

実施例 2 3 化合物 3 1

実施例 5 の工程 1 に準じて、化合物 2 9 1.64 g (2.39 mmol)、塩化スズ (II) 2 水和物 6.58 g (29.1 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 271 mg (7.16 mmol) より、化合物 3 1 を 12.3 mg (29%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.43 (1H, s), 8.60 (1H, brs), 7.70 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.59 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.01 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.89 (2H, s), 4.84 (1H, m), 4.32 (1H, brs), 4.09 (2H, brs), 3.32 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.82 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.30 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 656 ($M + 1$) $^+$

実施例 2 4 化合物 3 2 および化合物 3 3

工程 1

実施例 1 の工程 2 に準じて、化合物 2 9 3.00 g (4.37 mmol) を水酸化パラジウム 3.00 g、水素ガス存在下に接触還元 に付して、5-アミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 1.53 g (60%) 得た。

MS (FAB, m/z): 577 (M)⁺

工程 2

実施例 1 の工程 3 に準じて、5-アミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 136 mg (0.235 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム 0.40 mL より、化合物 3 2 を 13.6 mg (12%)、化合物 3 3 を 8.5 mg (7%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 3 2 (31.9% d.e.)、化合物 3 3 (91.6% d.e.) であった。

化合物 3 2

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.62 (1H, brs), 7.64 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.9, 7.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 9.2, 2.3 Hz), 6.65 (1H, m), 6.27 (2H, s), 4.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.32 (1H, m), 3.29 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.63 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 498 (M + 1)⁺

化合物 3 3

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.19 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.64 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.9, 7.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 6.66 (1H, m), 6.25 (2H, m), 4.02 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.32 (1H, m), 3.26 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.56 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 498 (M + 1)⁺

実施例 2 5 化合物 3 4

工程 1

参考例 2 0 に準じて、参考例 3 で得られた化合物 c 938 mg (1.54 mmol) および N-ブロモコハク酸イミド 282 mg (1.58 mmol) より、5-ブロモ-1 7-ニトロ-1 1-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 870 mg (82%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.18 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.79 (1H, brs), 8.34 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz), 5.04 (2H, s), 4.90 (1H, brm), 4.43 (1H, brs), 3.30 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.42 (2H, m), 2.37 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 686 ($M + 1$) $^+$

工程 2

実施例 5 の工程 1 に準じて、5-ブロモ-1 7-ニトロ-1 1-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 101 mg (0.147 mmol)、塩化スズ (II) \cdot 2 水和物 277 mg (1.47 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 55 mg (1.5 mmol) より、化合物 3 4 を 46.3 mg (56%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.47 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 8.02 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.57 (1H, brm), 4.92 (2H, s), 4.74 (2H, brs), 4.03 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.25 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.25 (3H, s), 1.45 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 560 ($M + 1$) $^+$

実施例 2 6 化合物 3 5

参考例 2 4 で得られた化合物 a c 500 mg (0.726 mmol) をジエチルアミン 15 mL に溶解し、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Cl}_2$ 26 mg (0.036 mmol)、ヨウ化銅 (CuI) 345 mg (0.18 mmol)、

2-メチル-3-ブチン-2-オール1.4 mL (15 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1から30/1で溶出) で精製し、化合物35を429 mg (92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.48 (1H, brs), 7.83 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (1H, brs), 6.62 (1H, dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz), 4.99 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.00 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.68 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.71 (6H, s).

MS (FAB, m/z): 645 ($M + 1$) $^+$

実施例 27 化合物 36

実施例19に準じて、化合物35 50.0 mg (0.078 mmol)を7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物36を39.1 mg (92%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.33 (1H, brs), 8.57 (1H, brs), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.72 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.27 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.53 (6H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 549 ($M + 1$) $^+$

実施例 28 化合物 37 および化合物 38

実施例1の工程3に準じて、化合物35 180 mg (0.279 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.55 mLより、化合物37を6.8 mg (4.3%)、化合物38を6.4 mg (4.1%) 得た。HPLCより水酸基に基づくそれぞれの

異性体のジアステレオマー比は、化合物 3 7 (90.0%d.e.)、化合物 3 8 (97.6%d.e.)であった。

化合物 3 7

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.26 (1H, brs), 8.81 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, m), 6.41 (2H, m), 5.48 (1H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.30 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.53 (6H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 565 ($M + 1$) $^+$

化合物 3 8

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.27 (1H, brs), 8.81 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.69 (1H, m), 6.48 (1H, m), 6.40 (1H, m), 5.49 (1H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.30 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.53 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 565 ($M + 1$) $^+$

実施例 2 9 化合物 3 9

実施例 2 6 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Cl}_2$ 5.1 mg (0.0073 mmol)、ヨウ化銅(CuI)6.9 mg (0.036 mmol)、3-ブチン-1-オール0.22 mL (2.9 mmol)より、化合物 3 9 を75.5 mg (83%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.40 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz), 4.99 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J = 17.5$ Hz),

4.83 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 4.02 (1H, brs), 3.86 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.99 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.67 (1H, m), 2.54 (1H, ddd, $J = 15.2, 12.9, 4.6$ Hz), 2.49 (3H, s), 2.40 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 631 ($M + 1$)⁺

実施例 30 化合物 40

実施例 19 に準じて、化合物 39 49.3 mg (0.0782 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 40 を 33.7 mg (81%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.32 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.57 (1H, brs), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.63 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 535 ($M + 1$)⁺

実施例 31 化合物 41 および化合物 42

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 39 177 mg (0.281 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.55 mL より、化合物 41 を 16.1 mg (10.4%)、化合物 42 を 11.2 mg (7.2%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 41 (81.3% d.e.)、化合物 42 (77.2% d.e.) であった。

化合物 41

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.26 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.70 (1H, m), 6.44 (1H, m), 6.38 (1H, m), 4.93 (1H, m), 4.07 (1H,

d, $J = 3.3$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.26 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.51 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 551 ($M + 1$)⁺

化合物 4 2

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.27 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.82 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.69 (1H, m), 6.48 (1H, m), 6.40 (1H, m), 4.93 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.51 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.51 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 551 ($M + 1$)⁺

実施例 3 2 化合物 4 3 および化合物 4 4

化合物 3 5 46.5 mg (0.0721 mmol) をトルエン 2.3 mL に溶解し、水素化ナトリウム 2.9 mg (0.072 mmol) を加え、7.5 時間加熱還流した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 14/1 で展開) で精製し、化合物 4 3 を 9.5 mg (22%)、化合物 4 4 を 8.8 mg (25%) 得た。

化合物 4 3

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.64 (1H, brs), 7.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.3, 6.9$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz), 6.30 (1H, m), 5.08 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.11 (1H, brs), 3.09 (1H, s), 3.04 (3H, s), 2.70 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.51 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 587 ($M + 1$)⁺

化合物 4 4

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.42 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.59 (1H, brs), 7.99 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.73 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.05 (1H, s), 3.35 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 491 ($M + 1$) $^+$

実施例 3 3 化合物 4 5 および化合物 4 6

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 4 3 および化合物 4 4 の混合物 105 mg (0.201 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.39 mL より、化合物 4 5 を 13.2 mg (13%)、化合物 4 6 を 11.0 mg (11%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 4 5 (84.3% d.e.)、化合物 4 6 (89.6% d.e.) であった。

化合物 4 5

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.36 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.72 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.39 (1H, m), 4.08 (1H, brs), 4.07 (1H, s), 3.35 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.41 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 507 ($M + 1$) $^+$

化合物 4 6

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.37 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.70 (1H, m), 6.49 (1H, m), 6.40 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz),

4.07 (1H, s), 3.37 (3H, s), 3.32 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.49 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 507 (M + 1)⁺

実施例 3 4 化合物 4 7

実施例 2 6 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、Pd[P(C₆H₅)₃]₂Cl₂ 5.1 mg (0.0073 mmol)、ヨウ化銅(CuI)5.5 mg (0.029 mmol)およびフェニルアセチレン0.32 mL (2.9 mmol)より、化合物 4 7 を75.3 mg (78%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.60 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (2H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.37 (3H, m), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (1H, brs), 6.61 (1H, dd, J = 8.9, 4.3 Hz), 4.97 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 17.5 Hz), 4.83 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.97 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.64 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.32 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 663 (M + 1)⁺

実施例 3 5 化合物 4 8

実施例 1 9 に準じて、化合物 4 7 44.9 mg (0.0678 mmol)を7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 4 8 を31.9 mg (83%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.48 (1H, brs), 8.62 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.63 (4H, m), 7.44 (4H, m), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.75 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.33 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 491 (M + 1)⁺

実施例 3 6 化合物 4 9 および化合物 5 0

実施例 2 6 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Cl}_2$ 5.1 mg (0.0073 mmol)、ヨウ化銅(CuI)5.5 mg (0.029 mmol)および 1-ジメチルアミノ-2-プロピン0.31 mL (2.9 mmol)より、化合物 4 9 を30.9 mg (33%)、化合物 5 0 を7.1 mg (9%) 得た。

化合物 4 9

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.56 (1H, brs), 7.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.3$, 7.3 Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.6$, 7.3 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.90 (1H, brs), 6.61 (1H, dd, $J = 8.6$, 4.6 Hz), 4.99 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.00 (1H, brs), 3.56 (2H, s), 2.98 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.46 (6H, s), 2.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 644 ($M + 1$)⁺

化合物 5 0

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.55 (1H, brs), 7.91 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 7.6$, 7.3 Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.6$, 7.3 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.52 (1H, brd, $J = 5.3$ Hz), 6.32 (1H, brs), 5.01 (2H, s), 3.86 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.57 (2H, s), 3.42 (3H, s), 3.33 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.44 (6H, s), 2.41 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.51 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 548 ($M + 1$)⁺

実施例 3 7 化合物 5 1 および化合物 5 2

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 4 9 および化合物 5 0 の混合物254 mg (0.395 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.77 mLより、化合物 5 1 を17.0 mg (7.6%)、化合物 5 2 を6.1 mg (2.7%) 得た。HPLCより水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 5 1

(61.2%d.e.)、化合物 5 2 (94.9%d.e.)であった。

化合物 5 1

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.32 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, m), 6.40 (2H, m), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.27 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.30 (9H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 564 ($M + 1$) $^+$

化合物 5 2

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.33 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.41 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.32 (3H, s), 3.25 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.30 (3H, s), 1.56 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 564 ($M + 1$) $^+$

実施例 3 8 化合物 5 3

実施例 2 6 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Cl}_2$ 5.1 mg (0.0073 mmol)、ヨウ化銅(CuI)5.5 mg (0.029 mmol)およびメチルプロパギルエーテル0.25 mL (2.9 mmol)より、化合物 5 3 を54.2 mg (59%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.54 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.17 (1H, brs), 7.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz), 4.98 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.42 (2H, s), 3.96 (1H, brs), 3.54 (3H,

s), 2.95 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.50 (3H, m), 2.32 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 535 (M + 1)⁺

実施例 3 9 化合物 5 4

実施例 1 9 に準じて、化合物 5 3 34.4 mg (0.0545 mmol) を 7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 5 4 を 24.4 mg (84%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆ + CD₃OD) δ (ppm): 9.38 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.03 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.26 (1H, m), 2.45 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 631 (M + 1)⁺

実施例 4 0 化合物 5 5

参考例 2 4 で得られた化合物 a c 80 mg (0.12 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 2.4 mL に溶解し、酢酸パラジウム 1.3 mg (0.0058 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 7.1 mg (0.023 mmol)、アクリル酸メチル 0.053 mL (0.58 mmol) およびトリエチルアミン 0.32 mL (2.3 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、60°C で 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン = 3/1 で展開後、ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 で展開) で精製し、化合物 5 5 を 51.6 mg (69%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.54 (1H, brs), 7.96 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.9, 7.3 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.6, 6.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (1H, brs), 6.73 (1H, dd, J = 8.9, 4.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 15.8 Hz), 5.05 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.02 (1H, brs), 3.86 (3H, s), 2.99

(3H, s), 2.69 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 647 (M + 1)⁺

実施例 4 1 化合物 5 6

実施例 1 9 に準じて、化合物 5 5 37 mg (0.0572 mmol) を 7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 5 6 を 28.1 mg (89%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.53 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.58 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 7.86 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.75 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.97 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.76 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 551 (M + 1)⁺

実施例 4 2 化合物 5 7

参考例 2 4 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol) をトルエン 3 mL に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 8.4 mg (0.0073 mmol) およびビニルトリブチルスズ 0.051 mL (0.17 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、60°C で 2 時間攪拌した。反応液に 5% フッ化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 で展開) で精製し、化合物 5 7 を 49.4 mg (58%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.46 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 17.2, 10.9 Hz), 6.80 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J = 8.6, 5.3 Hz), 5.85 (1H, d, J = 17.5 Hz), 5.25 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.97 (1H, m), 4.96 (1H,

d, $J = 16.2$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.99 (1H, brs), 2.95 (3H, s), 2.71 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.38 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 589 ($M + 1$)⁺

実施例 4 3 化合物 5 8

実施例 1 9 に準じて、化合物 5 7 49.4 mg (0.0839 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 5 8 を 27.8 mg (67%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.34 (1H, brs), 8.51 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 17.8, 10.9$ Hz), 6.71 (1H, m), 5.80 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.95 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.27 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 493 ($M + 1$)⁺

実施例 4 4 化合物 5 9

実施例 4 0 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 200 mg (0.291 mmol)、酢酸パラジウム 3.3 mg (0.015 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 18 mg (0.058 mmol)、*N*-ビニル-2-ピロリジノン 0.16 mL (1.5 mmol) およびトリエチルアミン 0.81 mL (5.8 mmol) より、化合物 5 9 を 103 mg (53%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.44 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.9, 7.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.38 (1H, brs), 6.28 (1H, dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz), 5.63 (1H, s), 5.30 (1H, s), 4.96 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.88 (1H, brs), 3.84 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.73 (3H, m), 2.57 (3H, s), 2.39 (1H, ddd, $J = 14.7, 12.5, 4.0$ Hz), 2.38 (2H, m), 2.17 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 672 ($M + 1$)⁺

実施例 4 5 化合物 6 0

実施例 1 9 に準じて、化合物 5 9 35.0 mg (0.0521 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 6 0 を 28.6 mg (95%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.31 (1H, brs), 8.53 (1H, brs), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, m), 5.50 (1H, s), 5.20 (1H, s), 4.95 (2H, br), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.66 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.18 (2H, m), 1.45 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 576 ($M + 1$)⁺

実施例 4 6 化合物 6 1

実施例 4 0 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 150 mg (0.218 mmol)、酢酸パラジウム 3.9 mg (0.017 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 21 mg (0.070 mmol)、2-ビニルピリジン 0.12 mL (1.1 mmol) およびトリエチルアミン 0.61 mL (4.4 mmol) より、化合物 6 1 を 125 mg (86%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$) δ (ppm): 9.52 (1H, brs), 8.55 (1H, brd, $J = 4.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.74 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.19 (1H, ddd, $J = 6.9, 5.6, 1.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz), 5.00 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 4.02 (1H, brs), 2.99 (3H, s), 2.70 (1H, m), 2.56 (1H, ddd, $J = 15.2, 12.9, 4.6$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.38 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 570 ($M + 1$)⁺

実施例 4 7 化合物 6 2

実施例 1 9 に準じて、化合物 6 1 25.9 mg (0.0389 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 6 2 を 17.9 mg (81%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.52 (1H, brs), 8.59 (1H, brd, J = 5.6 Hz), 8.57 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 7.6, 7.6, 1.7 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 7.9, 7.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.6, 5.4 Hz), 6.73 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.07 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.35 (3H, s), 3.27 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 666 (M + 1)⁺

実施例 4 8 化合物 6 3

実施例 4 0 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 300 mg (0.436 mmol)、酢酸パラジウム 9.8 mg (0.044 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 53 mg (0.17 mmol)、1-ビニルイミダゾール 0.20 mL (2.2 mmol) およびトリエチルアミン 1.2 mL (8.7 mmol) より、化合物 6 3 を 153 mg (54%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.42 (1H, brs), 7.85 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.84 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 14.9 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 8.3 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz), 7.17 (1H, brs), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, d, J = 14.5 Hz), 6.85 (1H, brs), 6.68 (1H, dd, J = 8.7, 4.8 Hz), 5.01 (1H, m), 4.98 (2H, s), 4.01 (1H, brs), 2.97 (3H, s), 2.64 (1H, m), 2.56 (1H, ddd, J = 15.4, 12.9, 5.0 Hz), 2.48 (3H, s), 2.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 655 (M + 1)⁺

実施例 4 9 化合物 6 4

実施例 1 9 に準じて、化合物 6 3 70.1 mg (0.107 mmol) を 7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 6 4 を 36.2 mg (61%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.35 (1H, brs), 8.54 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.83 (1H, brs), 7.78 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 6.3$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 7.06 (1H, brs), 6.72 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.27 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.45 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 559 ($M + 1$)⁺

実施例 5 0 化合物 6 5

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 6 3 75.0 mg (0.115 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.23 mL より、化合物 6 5 を 7.2 mg (11%) 得た。HPLC より水酸基に基づく異性体の混合物 (1.19:1) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.29 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.44 and 8.37 (Total 1H, 2d, $J = 7.6$ Hz), 8.12 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 7.06 (1H, s), 6.71 (1H, m), 6.41 (1H, m), 4.08 (1H, brs), 3.37 and 3.35 (Total 3H, 2s), 3.32 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 and 2.29 (Total 3H, 2s), 1.54 and 1.46 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 575 ($M + 1$)⁺

実施例 5 1 化合物 6 6

実施例 4 0 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 120 mg (0.174 mmol)、

酢酸パラジウム4.0 mg (0.017 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン21.0 mg (0.070 mmol)、4-ビニルピリジン0.094 mL (0.87 mmol)およびトリエチルアミン0.49 mL (3.5 mmol)より、化合物66を89.4 mg (77%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.54 (1H, brs), 8.56 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.40 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.92 (1H, brs), 6.61 (1H, dd, J = 8.6, 5.0 Hz), 4.97 (2H, s), 4.91 (1H, m), 3.98 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.62 (1H, m), 2.58 (1H, ddd, J = 14.7, 12.2, 5.0 Hz), 2.47 (3H, s), 2.36 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 666 ($M + 1$)⁺

実施例52 化合物67

実施例19に準じて、化合物66 57.2 mg (0.0859 mmol)を7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物67を48.4 mg (99%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9.51 (1H, brs), 8.55 (1H, brs), 8.54 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.62 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.74 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.36 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.45 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 570 ($M + 1$)⁺

実施例53 化合物68および化合物69

実施例1の工程3に準じて、化合物66 257 mg (0.386 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.76 mLより、化合物68を11.8 mg

(5.2%)、化合物 6 9 を 9.4 mg (4.2%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 6 8 (90.1%d.e.)、化合物 6 9 (96.7%d.e.) であった。

化合物 6 8

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.45 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.54 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 10.9, 7.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.73 (1H, m), 6.45 (2H, m), 4.08 (1H, brs), 3.36 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 586 ($M + 1$) $^+$

化合物 6 9

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.46 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.54 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 9.2, 7.6$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.72 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.43 (1H, m), 4.08 (1H, brs), 3.38 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.52 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 586 ($M + 1$) $^+$

実施例 5 4 化合物 7 0

工程 1

実施例 4 0 に準じて、参考例 2 4 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、酢酸パラジウム 2.6 mg (0.012 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 14 mg (0.046 mmol)、4-メチル-5-ビニル-1, 3-チアゾール 0.083 mL (0.73 mmol) およびトリエチルアミン 0.40 mL (2.9 mmol) より、17-[2-(4-メチル-1, 3

ーチアゾールー5ーイル) ビニル]ー1 1ーNートリフルオロアセチルスタウロス
ポリンを78.4 mg (79%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.50 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.6, 5.3 Hz), 6.56 (1H, s), 5.04 (1H, m), 4.99 (2H, s), 4.06 (1H, brs), 3.00 (3H, s), 2.70 (1H, m), 2.65 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 686 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、1 7ー[2ー(4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーイル) ビニル]ー1 1ーNートリフルオロアセチルスタウロスポリン40.0 mg (0.0583 mmol) を7 mol/Lアンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 70 を25.7 mg (75%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.41 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.97 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.73 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.07 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.33 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 590 (M + 1)⁺

実施例 55 化合物 71

工程 1

実施例 40 に準じて、参考例 24 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、酢酸パラジウム2.6 mg (0.0116 mmol)、トリーオートリルホスフィン14 mg (0.046

mmol)、1-ビニル-1, 2, 4-トリアゾール0.063 mL (0.73 mmol)およびトリエチルアミン0.40 mL (2.9 mmol)より、17-[2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ビニル]-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを54.2 mg (57%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.46 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 9.9, 8.9$ Hz), 7.29 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.98 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.97 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.32 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 656 ($M + 1$) $^+$

工程 2

実施例 19 に準じて、17-[2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ビニル]-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン37.0 mg (0.0564 mmol) を7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 71 を28.3 mg (90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.41 (1H, brs), 8.97 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.99 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 7.42 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.73 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 560 ($M + 1$) $^+$

実施例 56 化合物 72

工程 1

実施例 40 に準じて、参考例 24 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、

酢酸パラジウム1.6 mg (0.0073 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン8.8 mg (0.029 mmol)、アクリルアミド0.052 mg (0.73 mmol)およびトリエチルアミン0.40 mL (2.9 mmol)より、17-(2-カルバモイルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを52.8 mg (58%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 9.59 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 6.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.6, 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.9, 4.6 Hz), 4.96 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.98 (1H, s), 2.96 (3H, s), 2.69 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.33 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 632 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、17-(2-カルバモイルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン40.0 mg (0.0633 mmol)を7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 72 を29.2 mg (86%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.51 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.65 (4H, m), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 7.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.02 (1H, brs), 6.73 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.97 (2H, s), 4.07 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.29 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 536 (M + 1)⁺

実施例 57 化合物 73

工程 1

実施例 40 に準じて、参考例 24 で得られた化合物 a c 1.50 g (2.18 mmol)、酢酸パラジウム39 mg (0.17 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン212 mg (0.697 mmol)、アクリル酸tert-ブチル1.6 mL (11 mmol)およびトリエチルアミン6.1 mL

(44 mmol)より、17-(2-tert-ブトキシカルボニルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを1.36 g (91%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.47 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 7.9, 6.6$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.99 (1H, m), 4.98 (2H, s), 3.96 (1H, s), 2.96 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.62 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 689 ($M + 1$) $^+$

工程 2

実施例 19 に準じて、17-(2-tert-ブトキシカルボニルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 39.0 mg (0.0566 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 73 を 26.5 mg (62%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.51 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.99 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 6.74 (1H, m), 6.47 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.97 (2H, s), 4.07 (1H, brs), 3.35 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.53 (9H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 593 ($M + 1$) $^+$

実施例 58 化合物 74

17-(2-tert-ブトキシカルボニルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 1.36 g (1.97 mmol) をジクロロメタン 41 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.5 mL (20 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1 から 20/1 で溶出) で精製し、化合物 74 を 883 mg (71%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 9.48 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 15.8$

Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.9, 4.3 Hz), 6.55 (1H, d, J = 15.8 Hz), 5.01 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.98 (1H, brs), 2.97 (3H, s), 2.68 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.32 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 633 (M + 1)⁺

実施例 5 9 化合物 7 5

工程 1

化合物 7 4 30.0 mg (0.0474 mmol) をジクロロメタン 1.5 mL に溶解し、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム 36 mg (0.14 mmol)、ピペリジン 0.028 mL (0.28 mmol) および トリエチルアミン 0.040 mL (0.28 mmol) を加え、4.5 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 15/1 で展開) で精製し、17-(2-ピペリジノカルボニルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 18.0 mg (54%) 得た。

主成分[E isomer]

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.65 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.3, 6.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.20 (1H, br), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.08 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 8.9, 4.6 Hz), 5.02 (1H, m), 4.94 (2H, m), 4.01 (1H, brs), 3.73 (4H, br), 2.98 (3H, s), 2.68 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.92 (2H, br), 1.70 (4H, br).

MS (FAB, m/z): 700 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、17-(2-ピペリジノカルボニルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 29.0 mg (0.0414 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 75 を 17.9 mg (72%) 得た。¹H-NMR および HPLC よりオレフィン部位に基づく異性体の混合物 (E/Z = 91/9) であった。

主成分[E isomer]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.44 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.75 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.62 (4H, br), 3.33 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.59 (6H, br), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 604 (M + 1)⁺

実施例 60 化合物 76

工程 1

実施例 59 の工程 1 に準じて、化合物 74 100 mg (0.158 mmol)、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム 121 mg (0.474 mmol)、チオモルホリン 0.095 mL (0.95 mmol) および トリエチルアミン 0.013 mL (0.95 mmol) より、17-[2-(1,4-チオモルホリノカルボニル)ビニル]-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン を 41.4 mg (37%) 得た。

主成分[E isomer]

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.63 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, br), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz), 7.31 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.60 (1H, m), 5.01 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.06 (4H, br), 3.96 (1H, brs), 2.95 (3H, s), 2.74 (4H, br), 2.64 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.31 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 718 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、17-[2-(1,4-チオモルホリノカルボニル)ビニル]-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 30.0 mg (0.0418 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 76 を 17.9 mg (69%) 得た。¹H-NMR および HPLC よりオレフィン部位に基づく異性体の混合物 (E/Z = 89/11) であった。

主成分[E isomer]

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.43 (1H, s), 8.58 (1H, s), 7.98 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 7.9, 7.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 6.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.76 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.91 (4H, br), 3.36 (3H, s), 3.30 (1H, m), 2.66 (4H, br), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 622 (M + 1)⁺

実施例 61 化合物 77

工程 1

実施例 40 に準じて、参考例 24 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、酢酸パラジウム 3.3 mg (0.015 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 18 mg (0.058 mmol)、メチルビニルスルホン 0.13 mL (1.5 mmol) および トリエチルアミン 0.40 mL (2.9 mmol) より、17-(2-メタンスルホニルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン を 64.1 mg (66%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.40 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.75 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.9, 7.3 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 9.2, 4.0 Hz), 4.98 (3H, m), 3.92 (1H, brs), 3.14 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.68

(1H, m), 2.52 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.23 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 667 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、17-(2-メタンスルホニルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 48.0 mg (0.072 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 77 を 27.6 mg (67%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.50 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.76 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.35 (3H, br), 3.33 (3H, s), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.40 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 571 (M + 1)⁺

実施例 62 化合物 78

工程 1

実施例 40 に準じて、参考例 24 で得られた化合物 a c 100 mg (0.145 mmol)、酢酸パラジウム 3.3 mg (0.015 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 18 mg (0.058 mmol)、メチルビニルケトン 0.12 mL (1.5 mmol) および トリエチルアミン 0.40 mL (2.9 mmol) より、17-(3-オキソ-1-ブテン-1-イル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン を 26.9 mg (29%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 9.47 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.6, 1.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.3, 6.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 10.1, 4.0 Hz), 5.04 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.04 (1H, s), 3.00 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.58 (1H, ddd, J = 15.2, 12.9, 4.6 Hz), 2.50 (3H,

s), 2.45 (3H, s), 2.40 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 631 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、17-(3-オキソ-1-ブテン-1-イル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 25.0 mg (0.0396 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 78 を 12.1 mg (57%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.57 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 7.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.76 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.36 (3H, s), 3.26 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 535 (M + 1)⁺

実施例 63 化合物 79

工程 1

実施例 40 に準じて、参考例 22 で得られた化合物 a a 70.0 mg (0.0972 mmol)、酢酸パラジウム 3.5 mg (0.016 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 19 mg (0.063 mmol)、2-ビニルピリジン 0.13 mL (1.2 mmol) および トリエチルアミン 0.41 mL (2.9 mmol) より、5, 17-ビス[2-(2-ピリジル)ビニル]-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 30.4 mg (41%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.61 (1H, s), 8.58 (2H, br), 7.91 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.76 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.58-7.60 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.3, 5.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.3, 5.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 9.1, 3.8 Hz), 5.08 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.02 (1H, m), 4.94

(1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.83 (1H, s), 2.90 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.43 (1H, ddd, $J = 13.8, 13.0, 3.6$ Hz), 2.14 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 769 ($M + 1$)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、5, 17-ビス [2- (2-ビリジル) ビニル] - 11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 26.4 mg (0.0343 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 79 を 19.2 mg (83%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.53 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 8.59 (2H, d, $J = 4.3$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.77-7.85 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.59 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.22 (2H, m), 6.74 (1H, br), 5.07 (2H, s), 4.09 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 673 ($M + 1$)⁺

実施例 64 化合物 80

工程 1

実施例 40 に準じて、参考例 22 で得られた化合物 a a 80.0 mg (0.111 mmol)、酢酸パラジウム 5.0 mg (0.022 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン 27 mg (0.089 mmol)、アクリル酸メチル 0.20 mL (2.2 mmol) およびトリエチルアミン 0.46 mL (3.3 mmol) より、5, 17-ビス (2-メトキシカルボニルビニル) - 11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン を 15.6 mg (19%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.46 (1H, s), 7.94 (1H, brs), 7.91 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 5.02 (1H, m), 4.95 (1H, d,

$J = 17.2$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.85 (1H, brs), 3.83 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.41 (1H, ddd, $J = 14.5, 12.9, 4.0$ Hz), 2.14 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 731 ($M + 1$)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、5, 17-ビス(2-メトキシカルボニルビニル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 15.0 mg (0.0205 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 80 を 6.8 mg (52%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.53 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.68 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.75 (1H, br), 6.72 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.03 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.27 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.36 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 635 ($M + 1$)⁺

実施例 65 化合物 81

実施例 1 の工程 2 に準じて、化合物 61 69.0 mg (0.104 mmol) を 10% パラジウム炭素 (50% 含水品) 20 mg、水素ガス存在下に接触還元にして、化合物 81 を 56.1 mg (81%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.37 (1H, s), 8.60 (1H, brd, $J = 5.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, ddd, $J = 7.9, 7.6, 2.0$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.94 (1H, brs), 6.62 (1H, dd, $J = 7.9, 5.6$ Hz), 5.02 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.30 (4H, m), 2.98 (3H, s), 2.65 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 668 ($M + 1$)⁺

実施例 6 6 化合物 8 2

実施例 1 9 に準じて、化合物 8 1 38.5 mg (0.0577 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 8 2 を 22.8 mg (69%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.17 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, brd, J = 4.0 Hz), 8.50 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.68 (1H, ddd, J = 7.6, 7.6, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 7.9, 7.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.9, 7.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 6.6, 5.0 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 3.6, 3.3 Hz), 4.94 (2H, s), 4.05 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.32 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.17 (4H, br), 2.49 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.46 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 572 (M + 1)⁺

実施例 6 7 化合物 8 3

工程 1

実施例 1 の工程 2 に準じて、化合物 6 3 50.0 mg (0.0764 mmol) を 10% パラジウム炭素 (50% 含水品) 40 mg、水素ガス存在下に接触還元にして、1 7 - [2 - (1, 3 - イミダゾール - 1 - イル) エチル] - 1 1 - N - トリフルオロアセチルスチウロスボリンを 17.5 mg (35%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.32 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.37 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 7.3, 6.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1H, brs), 7.02 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 6.98 (1H, brs), 6.70 (1H, dd, J = 8.1, 5.8 Hz), 6.57 (1H, br), 5.06 (1H, m), 5.02 (2H, s), 4.32 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 3.29 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.01 (3H, s), 2.70 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.48 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 657 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、17-[2-(1,3-イミダゾール-1-イル)エチル]-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 24.4 mg (0.0372 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 83 を 7.8 mg (37%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.14 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.60 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 9.6, 6.9 Hz), 7.24 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.68 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.32 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.07 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.33 (2H, s), 3.27 (1H, m), 3.23 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.46 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 561 (M + 1)⁺

実施例 68 化合物 84

工程 1

実施例 1 の工程 2 に準じて、化合物 55 50.0 mg (0.0773 mmol) を 10% パラジウム炭素 (50% 含水品) 20 mg、水素ガス存在下に接触還元にして、17-(2-メトキシカルボニルエチル)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 35.8 mg (71%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.28 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 6.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.74 (1H, br), 6.66 (1H, dd, J = 8.3, 5.3 Hz), 5.02 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.04 (1H, d, J = 1.7 Hz), 3.73 (3H, s), 3.21 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.99 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.68 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 649 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、17-(2-メトキシカルボニルエチル)-11-N-ト

リフルオロアセチルスタウロスポリン27.0 mg (0.0416 mmol)を7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物84を14.4 mg (63%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.11 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.67 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.06 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.73 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.49 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.45 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 553 ($M + 1$)⁺

実施例 69 化合物 85

参考例20で得られた化合物y 50.0 mg (0.0780 mmol)をトルエン1.2 mL、エタノール0.3 mL混合溶媒に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム4.5 mg (0.0039 mmol)、フェニルホウ酸11 mg (0.098 mmol)、1 mol/L炭酸ナトリウム水溶液0.16 mLを加え、アルゴン雰囲気下、60°Cで1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 15/1で展開) で精製し、化合物85を37.9 mg (76%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.78 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 7.79 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.47 (3H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.6, 7.6$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (1H, brs), 6.50 (1H, dd, $J = 6.9, 6.6$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.83 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.92 (3H, s), 2.52 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.32 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 639 ($M + 1$)⁺

実施例 70 化合物 86

実施例 19 に準じて、化合物 85 21.6 mg (0.0338 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 86 を 16.5 mg (90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.63 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.51 (1H, brs), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.76 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.73 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 543 ($M + 1$) $^+$

実施例 71 化合物 87

実施例 69 に準じて、参考例 24 で得られた化合物 ac 100 mg (0.145 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 8.4 mg (0.0073 mmol)、ジエチル(3-ピリジル) ボラン 26 mg (0.17 mmol) および 1 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 0.29 mL より、化合物 87 を 49.8 mg (54%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.69 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz), 8.08 (1H, ddd, $J = 7.9, 2.3, 1.7$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00 (1H, brs), 6.69 (1H, dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 5.00 (1H, m), 4.93 (2H, s), 3.99 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.57 (1H, ddd, $J = 15.2, 12.9, 4.6$ Hz), 2.49 (3H, s), 2.34 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 640 ($M + 1$) $^+$

実施例 72 化合物 88

実施例 19 に準じて、化合物 87 31.2 mg (0.0488 mmol) を 7 mol/L アンモニア

—メタノール溶液で処理し、化合物 8 8 を 20.7 mg (78%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.99 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.53 (1H, brs), 8.14 (1H, ddd, J = 7.9, 2.3, 1.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, ddd, J = 7.9, 5.0, 0.7 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.76 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.36 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.46 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 544 (M + 1)⁺

実施例 7 3 化合物 8 9

参考例 7 で得られた化合物 g 100 mg (0.170 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン 8 mL に溶解し、1.5 mol/L ジメチルアミン—1, 2-ジクロロエタン溶液 1.2 mL (1.7 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 364 mg (1.72 mmol) および酢酸 0.12 mL (2.1 mmol) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、テトラヒドロフランで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水 = 80/30/3 で展開) で精製し、次いで実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニア—メタノール溶液で処理し、化合物 8 9 を 4.4 mg (5%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.38 (1H, brs), 8.68 (1H, brs), 8.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.80 - 7.60 (2H, m), 7.60 - 7.50 (1H, m), 7.50 - 7.40 (1H, m), 6.92 (1H, brs), 5.01 (2H, s), 4.60 - 4.38 (3H, m), 3.37 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.77 (6H, s), 2.80 - 2.00 (8H, m).

MS (FAB, m/z): 524 (M + 1)⁺

実施例 7 4 化合物 9 0

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 8 9 45.4 mg (0.0868 mmol)、ジメチルスル

ホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.10 mLより、化合物90を7.5 mg (16%)得た。HPLCより水酸基に基づく異性体の混合物 (1:1) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.12 (1H, brs), 8.74 (1H, brs), 8.41 and 8.35 (Total 1H, 2d, $J = 7.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.6, 8.3$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.80 - 6.60 (1H, m), 6.50 - 6.32 (2H, m), 4.08 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.69 (2H, brs), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.23 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 497 ($M + 1$)⁺

実施例 7 5 化合物 9 1

実施例 7 3 に準じて、参考例 7 で得られた化合物 h 95.3 mg (0.154 mmol)、1.5 mol/Lジメチルアミン-1, 2-ジクロロエタン溶液1.1 mL (1.6 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム324 mg (1.53 mmol)、酢酸0.11 mL (1.9 mmol)および7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液より、化合物 9 1を12.0 mg (12%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.33 (1H, brs), 8.69 (1H, brs), 8.20 - 8.00 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.62 - 7.46 (2H, m), 6.80 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 4.56 - 4.10 (5H, m), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.71 (12H, brs), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.50 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 581 ($M + 1$)⁺

実施例 7 6 化合物 9 2

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 9 1 92.2 mg (0.159 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.20 mLより、化合物 9 2を24.4 mg (26%)得た。HPLCより水酸基に基づく異性体の混合物 (1:1) であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.10 (1H, brs), 8.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.32 and 8.26 (Total 1H, 2brs), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J =$

8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz), 6.70 - 6.60 (1H, m), 6.50 - 6.30 (2H, m), 4.07 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.23 (6H, s), 1.54 and 1.48 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 597 ($M + 1$)⁺

実施例 7 7 化合物 9 3

実施例 7 3 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j 53.0 mg (0.0839 mmol)、ベンジルアミン 0.087 mL (0.80 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 171 mg (0.810 mmol)、酢酸 0.055 mL (0.96 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 9 3 を 13.4 mg (59%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.22 (1H, brs), 8.61 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.60 - 7.20 (9H, m), 6.69 (1H, brs), 4.93 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.94 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 586 ($M + 1$)⁺

実施例 7 8 化合物 9 4

実施例 7 3 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j の 50 mmol/L 1, 2-ジクロロエタン溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、ブチルアミン 0.058 mL (0.58 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 126 mg (0.592 mmol)、酢酸 0.045 mL (0.78 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 9 4 を 15.8 mg (44%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.19 (1H, brs), 8.48 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 3.6, 3.3$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.94 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H,

m), 2.66 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.56 - 1.26 (4H, m), 1.43 (3H, s), 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB, m/z): 552 ($M + 1$)⁺

実施例 7 9 化合物 9 5

実施例 7 3 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j の 50 mmol/L 1, 2-ジクロロエタン溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、0.86 mol/L メチルアミン-1, 2-ジクロロエタン溶液 0.50 mL (0.59 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 126 mg (0.592 mmol)、酢酸 0.045 mL (0.78 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 9 5 を 5.2 mg (16%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.24 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.50 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 3.6, 3.0$ Hz), 4.94 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.04 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.41 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 510 ($M + 1$)⁺

実施例 8 0 化合物 9 6

実施例 7 3 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j の 50 mmol/L 1, 2-ジクロロエタン溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、tert-ブチルアミン 0.066 mL (0.59 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 118 mg (0.557 mmol)、酢酸 0.045 mL (0.78 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 9 6 を 16.8 mg (47%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.26 (1H, brs), 8.49 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.3, 6.0, 1.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, J

= 7.6, 7.3 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.74 - 6.60 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.14 - 4.00 (3H, m), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.30 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 552 (M + 1)⁺

実施例 8 1 化合物 9 7

実施例 7 9 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j の 50 mmol/L 1, 2-ジクロロエタン溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、エタノールアミン 0.035 mL (0.59 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 117 mg (0.552 mmol)、酢酸 0.045 mL (0.78 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 9 7 を 14.6 mg (42%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.19 (1H, brs), 8.48 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 1.3 Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 7.6, 7.3, 0.7 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.69 (1H, brs), 4.93 (2H, s), 4.63 (1H, brs), 4.06 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.97 (2H, s), 3.54 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.74 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 540 (M + 1)⁺

実施例 8 2 化合物 9 8

実施例 7 3 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j の 50 mmol/L 1, 2-ジクロロエタン溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、N, N-ジメチルエチレンジアミン 0.064 mL (0.59 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 118 mg (0.557 mmol)、酢酸 0.045 mL (0.78 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 9 8 を 10.3 mg (28%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.20 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.48 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz),

7.48 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 3.6, 3.3$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.98 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.75 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.15 (6H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 567 ($M + 1$)⁺

実施例 8.3 化合物 99

実施例 73 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j の 50 mmol/L 1, 2-ジクロロエタン溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、2-メトキシエチルアミン 0.051 mL (0.59 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 122 mg (0.575 mmol)、酢酸 0.045 mL (0.78 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノールより、化合物 99 を 21.7 mg (60%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.18 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 8.48 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 3.6, 3.0$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.95 (2H, s), 3.46 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.34 - 3.26 (4H, m), 3.25 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 553 ($M + 1$)⁺

実施例 8.4 化合物 100

実施例 73 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j の 50 mmol/L 1, 2-ジクロロエタン溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、アニリン 0.053 mL (0.59 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 122 mg (0.575 mmol)、酢酸 0.045 mL (0.78 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 100 を 8.4 mg (23%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.27 (1H, brs), 8.49 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.41 (1H, brdd, J = 7.3, 7.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.03 (2H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz), 6.72 - 6.65 (1H, m), 6.65 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.49 (1H, brt, J = 7.3 Hz), 6.17 (1H, brdd, J = 5.3, 5.9 Hz), 4.93 (2H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.09 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.30 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.53 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 572 (M + 1)⁺

実施例 8 5 化合物 1 0 1

実施例 7 3 に準じて、参考例 9 で得られた化合物 j の 50 mmol/L 1, 2-ジクロロエタン溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、p-クロロアニリン 73.1 mg (0.590 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 125 mg (0.590 mmol)、酢酸 0.045 mL (0.78 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液 3.0 mL とクロロホルムより、化合物 1 0 1 を 15.1 mg (38%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.25 (1H, brs), 8.48 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.39 (1H, brdd, J = 6.9, 8.2 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.10 - 7.02 (2H, m), 6.72 - 6.60 (3H, m), 6.42 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.93 (2H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.09 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.52 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 606, 608 (M + 1)⁺

実施例 8 6 化合物 1 0 2

参考例 1 0 で得られた化合物 m 127 mg (0.200 mmol) をクロロホルム 2 mL に溶解し、メタノール 4 mL および D L-シヨウノウ-1 0-スルホン酸 234 mg (1.00 mmol)

を加え、3時間加熱還流した。室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 20/1で展開）で精製し、次いで実施例3の工程2に準じて、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で処理し、化合物102を67.8 mg (66%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.21 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.49 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45 - 7.35 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.33 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 511 ($M + 1$) $^+$

実施例87 化合物103および化合物104

実施例1の工程3に準じて、化合物102 52.2 mg (0.102 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.50 mLより、化合物103を15.8 mg (29%)、化合物104を17.4 mg (32%)得た。HPLCより水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物103 (83.1%d.e.)、化合物104 (64.0%d.e.)であった。

化合物103

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.16 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.71 (1H, brs), 8.41 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.46 - 7.34 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 3.6, 3.3$ Hz), 6.48 - 6.34 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.52 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 527 ($M + 1$) $^+$

化合物104

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.15 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.73 (1H, brs), 8.35 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 - 7.34 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz), 6.42 - 6.36 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 527 ($M + 1$)⁺

実施例 8 8 化合物 1 0 5

参考例 1 0 で得られた化合物 m 42.4 mg (0.0669 mmol) をクロロホルム 5 mL に溶解し、エタノール 10 mL および D L - ショウノウ - 1 0 - スルホン酸 91 mg (0.39 mmol) を加え、7 時間加熱還流した。室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1 で展開) で精製し、化合物 1 0 5 を 10.7 mg (26%)、2 - アセチルー 1 7 - エトキシメチルー 1 1 - N - トリフルオロアセチルスタウロスポリン (化合物 1 0 5 のラクタム部分の窒素原子上の水素がアセチル基に置換した化合物) を 28.9 mg (65%) 得た。

化合物 1 0 5

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.23 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.59 (1H, brs), 8.05 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 - 7.44 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.3, 6.3$ Hz), 4.99 (2H, s), 4.96 - 4.84 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.43 (1H, brs), 3.53 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.96 (3H, brs), 2.75 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.17 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

MS (FAB, m/z): 621 ($M + 1$)⁺

2 - アセチルー 1 7 - エトキシメチルー 1 1 - N - トリフルオロアセチルスタウ

ロスボリン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.23 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.0$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 5.04 (1H, ddd, $J = 12.9, 5.6, 2.0$ Hz), 4.77 (2H, s), 4.05 (1H, brs), 3.65 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.00 (3H, brs), 2.80 - 2.50 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.44 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

MS (FAB, m/z): 663 ($M + 1$) $^+$

実施例 8 9 化合物 1 0 6

実施例 3 の工程 2 に準じて、実施例 8 8 で得られる 2-アセチル-17-エトキシメチル-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスボリン 28.9 mg (0.0437 mmol) を、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL で処理し、化合物 1 0 6 を 19.8 mg (86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.21 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.49 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 - 7.35 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.69 (1H, brs), 4.93 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.54 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.18 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

MS (FAB, m/z): 525 ($M + 1$) $^+$

実施例 9 0 化合物 1 0 7

実施例 8 8 に準じて、参考例 1 1 で得られた化合物 n 112 mg (0.168 mmol) にメタノール 20 mL および D L-シヨウノウ-10-スルホン酸 585 mg (2.52 mmol) を作用させ、得られた粗生成物 179 mg のうち 36.8 mg を分取薄層クロマトグラフィ

— (クロロホルム/メタノール = 20/1で展開後、クロロホルム/メタノール/28%-アンモニア水 = 100/10/1で展開) で精製し、化合物 107 を 8.2 mg (36%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.23 (1H, brs), 8.61 (1H, brs), 8.03 - 7.94 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 - 7.40 (2H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 7.6, 6.6$ Hz), 4.99 (2H, s), 4.95 - 4.86 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.43 (1H, brs), 3.36 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.36 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 651 ($M + 1$) $^+$

実施例 9 1 化合物 108

実施例 86 に準じて、参考例 11 で得られた化合物 n 554 mg (0.834 mmol) にメタノール 20 mL および DL-シヨウノウ-10-スルホン酸 1.90 g (8.20 mmol) を作用させた後、実施例 3 の工程 2 に準じて、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で処理し、化合物 108 を 328 mg (71%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.21 (1H, brs), 8.50 (1H, brs), 7.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.87 (1H, brs), 7.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.37 (1H, brd, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (1H, brs), 4.94 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.45 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 555 ($M + 1$) $^+$

実施例 9 2 化合物 109 および化合物 110

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 108 50.7 mg (0.0915 mmol)、ジメチルスルホキシド および 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.50 mL より、化合物 109 を 15.0 mg (29%)、化合物 110 を 12.8 mg (25%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 109 (16.4% d.e.)、化合物 110

(49.8% d.e.)であった。

化合物 1 0 9

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.16 (1H, brs), 8.72 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 7.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 6.72 - 6.64 (1H, m), 6.48 - 6.36 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.51 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 571 ($M + 1$) $^+$

化合物 1 1 0

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.16 (1H, brs), 8.73 (1H, brs), 8.30 (1H, brs), 7.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 6.68 (1H, brs), 6.45 - 6.34 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 571 ($M + 1$) $^+$

実施例 9 3 化合物 1 1 1

工程 1

参考例 1 0 で得られた化合物 m 190 mg (0.305 mmol) を塩化メチレン 10 mL に溶解し、無水トリフルオロ酢酸 0.21 mL (1.5 mmol) およびエタントール 0.23 mL (3.1 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムで溶出) で精製し、2-アセチル-1,7-エチルチオメチル-1,1-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 185 mg (90%) 得た。

R_f = 0.11 (CHCl₃)

工程 2

実施例 3 の工程 2 に準じて、2-アセチル-17-エチルチオメチル-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 84.4 mg (0.124 mmol) を 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL で処理し、化合物 111 を 61.3 mg (92%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.18 (1H, brs), 8.46 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 3.3, 3.3 Hz), 4.93 (2H, s), 4.06 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.94 (2H, s), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.29 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.3 Hz).

MS (FAB, m/z): 541 (M + 1)⁺

実施例 9 4 化合物 112 および化合物 113

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 111 42.0 mg (0.0780 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.50 mL より、化合物 112 を 11.0 mg (25%)、化合物 113 を 14.7 mg (34%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 112 (77.4% d.e.)、化合物 113 (84.8% d.e.) であった。

化合物 112

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.13 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.71 (1H, brs), 8.41 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.38 (1H, brdd, J = 7.3, 7.6 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.6, 3.0 Hz), 6.48 - 6.36 (2H, m), 4.07 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.94 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.49 (1H, q, J = 7.6 Hz), 2.27 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz).

MS (FAB, m/z): 557 (M + 1)⁺

化合物 1 1 3

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.13 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.72 (1H, brs), 8.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 - 7.34 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 3.6, 3.0 Hz), 6.44 - 6.36 (2H, m), 4.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.94 (2H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.47 (1H, q, J = 7.6 Hz), 2.28 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz).

MS (FAB, m/z): 557 (M + 1)⁺

実施例 9 5 化合物 1 1 4

工程 1

実施例 9 3 の工程 1 に準じて、参考例 1 1 で得られた化合物 n 171 mg (0.257 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 0.18 mL (1.3 mmol)、エタンチオール 0.19 mL (2.6 mmol) より、2-アセチル-5, 17-ビス (エチルチオメチル) -11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 148 mg (77%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.22 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.92 (1H, brs), 7.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.6, 5.0 Hz), 5.36 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.26 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.04 (1H, ddd, J = 12.5, 5.9, 2.0 Hz), 4.08 (1H, d, J = 5.9 Hz), 4.04 (2H, s), 3.98 (2H, s), 3.02 (3H, brs), 2.84 (3H, s), 2.57 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.56 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz).

MS (FAB, m/z): 753 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 3 の工程 2 に準じて、2-アセチル-5, 17-ビス (エチルチオメチル)

— 1 1 — N — トリフルオロアセチルスタウロスポリン 75.1 mg (0.0999 mmol) を水酸化ナトリウム水溶液で処理し、化合物 1 1 4 を 44.4 mg (72%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.17 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.46 (1H, brs), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, brs), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 1.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.67 (1H, brs), 4.91 (2H, s), 4.05 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.94 (4H, s), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.3 Hz).

MS (FAB, m/z): 615 (M + 1)⁺

実施例 9 6 化合物 1 1 5 および化合物 1 1 6

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 1 1 4 21.0 mg (0.0342 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.50 mL より、化合物 1 1 5 を 8.0 mg (37%)、化合物 1 1 6 を 8.0 mg (37%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 1 1 5 (77.5% d.e.)、化合物 1 1 6 (97.2% d.e.) であった。

化合物 1 1 5

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.12 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.70 (1H, brs), 8.31 (1H, brs), 7.89 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.35 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 6.70 - 6.62 (1H, m), 6.47 - 6.33 (2H, m), 4.06 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.94 (2H, s), 3.90 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.30 - 1.18 (6H, m).

MS (FAB, m/z): 631 (M + 1)⁺

化合物 1 1 6

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.12 (1H, brs), 8.71 (1H, brs), 8.26 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, brd, J

= 8.3 Hz), 7.35 (1H, brd, $J = 8.9$ Hz), 6.66 (1H, brs), 6.43 - 6.30 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.94 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.30 - 1.18 (6H, m).

MS (FAB, m/z): 631 ($M + 1$)⁺

実施例 9 7 化合物 1 1 7

実施例 9 3 の工程 1 で得られる 2-アセチル-17-エチルチオメチル-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 94.0 mg (0.139 mmol) をクロロホルム 5 mL に溶解し、 m -クロロ過安息香酸 245 mg (1.42 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1 で展開) で精製し、次いで実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 1 1 7 を 55.0 mg (69%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.21 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.49 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz), 4.94 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.34 - 3.26 (4H, m), 3.09 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

MS (FAB, m/z): 573 ($M + 1$)⁺

実施例 9 8 化合物 1 1 8 および化合物 1 1 9

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 1 1 7 50.2 mg (0.0878 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.20 mL より、化合物 1 1 8 を 6.4 mg (12%)、化合物 1 1 9 を 11.5 mg (22%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれ

の異性体のジアステレオマー比は、化合物 1 1 8 (82.4%d.e.)、化合物 1 1 9 (58.5%d.e.)であった。

化合物 1 1 8

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.23 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.72 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 3.6, 3.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.10 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.35 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.08 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.58 - 2.46 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz).

MS (FAB, m/z): 589 (M + 1)⁺

化合物 1 1 9

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.73 (1H, brs), 8.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 8.6, 7.3, 1.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.70 (1H, brs), 6.42 - 6.36 (2H, m), 4.60 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.56 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz).

MS (FAB, m/z): 589 (M + 1)⁺

実施例 9 9 化合物 1 2 0

実施例 9 7 に準じて、実施例 9 5 の工程 1 で得られる 2 - アセチル - 5, 1 7 - ビス (エチルチオメチル) - 1 1 - N - トリフルオロアセチルスタウロスボリン 62.4 mg (0.0830 mmol)、m - クロロ過安息香酸 285 mg (1.65 mmol) および 7 mol/L アンモニア - メタノール溶液より、化合物 1 2 0 を 32.0 mg (57%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.27 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.52 (1H, brs),

8.02 - 7.94 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.9, 1.7 Hz), 6.71 (1H, brs), 4.90 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.09 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.56 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz).

MS (FAB, m/z): 679 (M + 1)⁺

実施例 100 化合物 121 および化合物 122

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 120 24.1 mg (0.0355 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.50 mL より、化合物 121 を 7.3 mg (36%)、化合物 122 を 10.3 mg (42%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 121 (98.2% d.e.)、化合物 122 (73.7% d.e.) であった。

化合物 121

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.23 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.75 (1H, brs), 8.43 (1H, brs), 7.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 - 7.34 (2H, m), 6.73 - 6.66 (1H, m), 6.47 - 6.33 (2H, m), 4.68 - 4.48 (4H, m), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.39 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.16 - 3.02 (4H, m), 2.58 - 2.46 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.28 (6H, t, J = 7.3 Hz).

MS (FAB, m/z): 695 (M + 1)⁺

化合物 122

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.22 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.77 (1H, brs), 8.38 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.9, 1.3 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.47 - 6.28 (2H, m), 4.67 - 4.50 (4H, m), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.38 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.11 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.08 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.57 - 2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.28

(3H, t, J = 7.6 Hz).

MS (FAB, m/z): 695 (M + 1)⁺

実施例 101 化合物 123

工程 1

参考例 5 で得られた化合物 e 22.5 mg (0.0380 mmol) を塩化メチレン 4 mL に溶解し、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン 0.053 mL (0.38 mmol) およびイソシアン酸エチル 0.038 mL (0.48 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1 で展開) で精製し、5, 17-ビス (3-エチルウレイド) - 11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 12.2 mg (44%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.91 (1H, s), 8.56 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.91 - 7.83 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.14 (1H, brs), 6.03 (1H, brs), 4.91 (3H, m), 4.36 (1H, brs), 3.17 (4H, brm), 2.90 (3H, s), 2.88 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz).

MS (FAB, m/z): 735 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 3 の工程 2 に準じて、5, 17-ビス (3-エチルウレイド) - 11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 12.2 mg (0.017 mmol) を 6 mol/L 水酸化ナトリウムで処理し、化合物 123 を 5.4 mg (51%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.54 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.86 - 7.82 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 6.69 (1H, m), 6.16 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.03 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.85 (2H, s), 4.11 (1H, brs), 3.35 (1H, m), 3.18 - 3.11 (7H, m), 2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.69 (3H, brs), 1.08 (3H,

t, J = 7.1 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz).

MS (FAB, m/z): 639 (M + 1)⁺

実施例 1 0 2 化合物 1 2 4

工程 1

実施例 1 0 1 の工程 1 に準じて、参考例 5 で得られた化合物 e 103 mg (0.174 mmol)、トリエチルアミン 0.12 mL (0.86 mmol) およびイソシアン酸フェニル 0.19 mL (1.8 mmol) より、5, 17-ビス (3-フェニルウレイド) - 11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 107 mg (74%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.80 (2H, s), 8.73 (1H, s), 8.62 (2H, s), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.97 - 7.92 (2H, m), 7.59 - 7.48 (6H, m), 7.34 - 7.26 (4H, m), 7.05 - 6.94 (3H, m), 4.96 (2H, s), 4.89 (1H, m), 4.40 (1H, brs), 2.99 (3H, s), 2.86 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.31 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 831 (M + 1)⁺

工程 2

実施例 3 の工程 2 に準じて、5, 17-ビス (3-フェニルウレイド) - 11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 98.4 mg (0.118 mmol) を 6 mol/L 水酸化ナトリウムで処理し、化合物 1 2 4 を 75.5 mg (83%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.00 (1H, s), 8.75 (2H, s), 8.64 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.91 - 7.88 (2H, m), 7.55 - 7.48 (5H, m), 7.39 - 7.26 (6H, m), 7.00 - 6.96 (2H, m), 6.69 (1H, m), 4.90 (2H, s), 4.06 (1H, brs), 3.35 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.52 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 735 (M + 1)⁺

実施例 1 0 3 化合物 1 2 5

工程 1

参考例4で得られた化合物d 105 mg (0.182 mmol)をテトラヒドロフラン10 mLおよび酢酸1 mLに溶解し、水1 mLに溶解させたシアン酸カリウム151 mg (1.86 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。溶媒を留去後、分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1で展開)で精製し、17-ウレイド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを68.6 mg (61%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.63 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.61 - 7.46 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.03 - 6.97 (1H, m), 5.78 (2H, s), 4.99 (2H, s), 4.90 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 2.97 (3H, s), 2.84 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.32 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 621 ($M + 1$) $^+$

工程 2

実施例3の工程2に準じて、17-ウレイド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン63.0 mg (0.102 mmol)を6 mol/L水酸化ナトリウムで処理し、化合物125を50.9 mg (95%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.89 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.33 - 7.85 (3H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.3, 7.1$ Hz), 6.65 (1H, m), 5.76 (2H, brs), 4.93 (2H, s), 4.07 (1H, brs), 3.35 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.47 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 525 ($M + 1$) $^+$

実施例 104 化合物 126

実施例1の工程3に準じて、化合物125 44.0 mg (0.0840 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム1.0 mLより、化合物126を18.4 mg (41%)得た。 $^1\text{H-NMR}$ より、水酸基に基づく異性体の混合物 (1:1)であった。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.84 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.56 (1H,

s), 8.41 and 8.35 (Total 1H, 2d, $J = 7.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.8, 7.1$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 7.6, 7.1$ Hz), 6.65 (1H, m), 6.45 (2H, m), 5.77 (2H, s), 4.09 (1H, brs), 3.35 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.57 and 1.49 (Total 3H, 2brs).

MS (FAB, m/z): 541 ($M + 1$)⁺

実施例 105 化合物 127

実施例 101 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 135 mg (0.234 mmol)、トリエチルアミン 0.16 mL (1.1 mmol) およびイソシアン酸エチル 0.088 mL (1.1 mmol) より、化合物 127 を 114 mg (75%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.92 (1H, brs), 8.60 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 7.52 - 7.46 (2H, m), 7.00 (1H, m), 6.02 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.99 (2H, s), 4.90 (1H, brs), 4.43 (1H, brs), 3.15 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.30 (1H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

MS (FAB, m/z): 649 ($M + 1$)⁺

実施例 106 化合物 128

実施例 3 の工程 2 に準じて、化合物 127 110 mg (0.170 mmol) を 6 mol/L 水酸化ナトリウムで処理し、化合物 128 を 76.7 mg (82%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.89 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.00 - 7.94 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.66 (1H, m), 6.03 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.08 (1H, brs), 3.34 (4H, m), 3.14 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.51 (3H, brs), 1.08 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

MS (FAB, m/z): 553 ($M + 1$)⁺

実施例 107 化合物 129

実施例1の工程3に準じて、化合物128 58.6 mg (0.106 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム1.0 mLより、化合物129を30.4 mg (50%)得た。HPLCより、水酸基に基づく異性体の混合物 (1.2:1)であった。

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.85 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.71 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.35 and 8.41 (Total 1H, 2d, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz), 6.63 (1H, m), 6.44 – 6.35 (2H, m), 6.02 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.07 (1H, brs), 3.32 (4H, m), 3.14 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.08 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

MS (FAB, m/z): 569 ($M + 1$)⁺

実施例 108 化合物 130

工程 1

参考例4で得られた化合物d 50 mg (0.087 mmol)をクロロホルム1 mLに溶解し、ポリビニルピリジン55 mgおよびイソシアン酸アリル0.031 mL (0.35 mmol)を加えて1時間振とうした。反応終了後、ポリビニルピリジン36 mgおよびアミノメチルレジジン420 mgを加えて更に終夜振とうした後、高分子を濾別し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 5/1で展開)にて精製し、17-(3-アリルウレイド)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを42.5 mg (74%)得た。

¹H-NMR (270 M Hz, CDCl₃) δ (ppm): 9.18 (1H, s), 8.16 (1H, brs), 8.01 (1H, brs), 7.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (2H, m), 7.34 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.51 (1H, m), 5.82 (1H, m), 5.55 (1H, brs), 5.15 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.85

(1H, m), 4.78 (2H, s), 3.87 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.84 (1H, brs), 2.86 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.15 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 660 (M)⁺

工程 2

実施例 19 に準じて、17-(3-アリルウレイド)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 42.0 mg (0.064 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 130 を 28.0 mg (78%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.91 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.53 (1H, brs), 8.49 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.65 (1H, brm), 6.18 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.91 (1H, m), 5.21 (1H, dd, $J = 1.7, 17.3$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 1.7, 10.2$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.77 (2H, brt, $J = 5.6$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.27 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 565 ($M + 1$)⁺

実施例 109 化合物 131

実施例 101 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 136 mg (0.236 mmol)、トリエチルアミン 0.16 mL (1.1 mmol) およびイソシアン酸フェニル 0.12 mL (1.1 mmol) より、化合物 131 を 115 mg (70%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.79 (1H, s), 8.62 (2H, s), 8.06 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.51 - 7.47 (3H, m), 7.39 - 7.26 (3H, m), 7.05 - 6.94 (2H, m), 5.00 (2H, s), 4.91 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 2.98 (3H, s), 2.86 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.31 (1H, s).

MS (FAB, m/z): 697 ($M + 1$)⁺

実施例 1 1 0 化合物 1 3 2

実施例 3 の工程 2 に準じて、化合物 1 3 1 109 mg (0.156 mmol) を 6 mol/L 水酸化ナトリウムで処理し、化合物 1 3 2 を 60.0 mg (64%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.74 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.00 - 7.89 (3H, m), 7.56 - 7.39 (4H, m), 7.32 - 7.26 (3H, m), 6.96 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.69 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.09 (1H, brs), 3.34 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.51 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 601 (M + 1)⁺

実施例 1 1 1 化合物 1 3 3

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 1 3 2 38.9 mg (0.0650 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム 0.8 mL より、化合物 1 3 3 を 17.4 mg (44%) 得た。HPLC より、水酸基に基づく異性体の混合物 (1:1.3) であった。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.97 (1H, s), 8.76 (2H, s), 8.64 (1H, s), 8.36 and 8.42 (Total 1H, 2d, J = 7.9 Hz), 7.98 - 7.90 (2H, m), 7.56 - 7.48 (3H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 7.6 Hz), 7.32 - 7.22 (3H, m), 6.96 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.67 (1H, m), 6.41 (2H, m), 4.08 (1H, brd), 3.33 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.28 and 2.29 (Total 3H, 2s), 1.48 and 1.56 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 617 (M + 1)⁺

実施例 1 1 2 化合物 1 3 4

工程 1

参考例 4 で得られた化合物 d 201 mg (0.347 mmol) をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、アルゴン雰囲気下、tert-ブトキシカルボニルグリシン 97 mg (0.56 mmol) および 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 1 - エチルカルボジイミド塩酸塩 107 mg (0.559 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン 68 mg (0.56 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで希釈し、飽和重

曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 15/1で展開）で精製し、17-tert-ブトキシカルボニルグリシルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを174 mg (68%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.04 (1H, s), 9.18 (1H, brs), 8.61 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 7.05 - 7.00 (2H, m), 4.99 (2H, s), 4.91 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 3.80 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.98 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.42 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 734 (M) $^+$

工程 2

17-tert-ブトキシカルボニルグリシルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン171 mg (0.233 mmol)をトリフルオロ酢酸10 mLに溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で10分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/28%-アンモニア水 = 60/10/1で展開）で精製し、17-グリシルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを122 mg (83%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.62 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 7.03 (1H, m), 5.00 (2H, s), 4.91 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 3.34 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.37 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 635 (M + 1) $^+$

工程 3

実施例3の工程2に準じて、17-グリシルアミノ-11-N-トリフルオロア

セチルスタウロスポリン118 mg (0.187 mmol)を6 mol/L水酸化ナトリウムで処理し、化合物 1 3 4 を97.6 mg (97%)得た。

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.92 (1H, brm), 9.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.50 (1H, s), 8.00 - 7.94 (2H, m), 7.91 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 7.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.9, 7.6 Hz), 6.68 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.07 (1H, brd, J = 3.3 Hz), 3.35 (6H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.16 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 539 (M + 1)⁺

実施例 1 1 3 化合物 1 3 5

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 1 3 4 79.0 mg (0.147 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム1.0 mLより、化合物 1 3 5 を19.2 mg (24%)得た。HPLCより、水酸基に基づく異性体の混合物 (1.1:1)であった。

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.15 (1H, brs), 9.14 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.36 and 8.42 (Total 1H, 2d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 7.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 7.9, 7.6 Hz), 6.68 (1H, m), 6.40 (2H, brm), 4.08 (1H, brs), 3.36 (6H, m), 2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.46 and 1.54 (Total 3H, 2s).

MS (FAB, m/z): 555 (M + 1)⁺

実施例 1 1 4 化合物 1 3 6

工程 1

実施例 1 1 2 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 303 mg (0.525 mmol)、tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン161 mg (0.850 mmol)、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩161 mg (0.837 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン104 mg (0.847 mmol)より、17-tert-ブ

トキシカルボニル- β -アラニルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを334 mg (85%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.08 (1H, s), 9.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.60 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.4, 7.3$ Hz), 7.02 (1H, m), 6.87 (1H, brm), 4.99 (2H, s), 4.90 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 3.34 (4H, m), 2.97 (3H, d, $J = 1.3$ Hz), 2.85 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.40 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 748 (M) $^+$

工程 2

実施例 112の工程2に準じて、17-tert-ブトキシカルボニル- β -アラニルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン328 mg (0.438 mmol)およびトリフルオロ酢酸20 mLより17- β -アラニルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを409 mg (定量的)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.31 (1H, s), 9.23 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.60 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.4, 7.3$ Hz), 7.20 (2H, brs), 7.03 (1H, m), 5.00 (2H, s), 4.91 (1H, m), 4.45 (1H, brs), 3.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.97 (3H, s), 2.82 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.31 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 649 (M + 1) $^+$

工程 3

実施例 3の工程2に準じて、17- β -アラニルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン398 mg (0.613 mmol)を6 mol/L水酸化ナトリウムで処理し、化合物 136を243 mg (72%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.26 (1H, s), 9.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.04 - 8.00 (2H, m), 7.89 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.79 (2H,

brm), 7.58 - 7.43 (2H, m), 7.33 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.77 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.21 (1H, brs), 3.32 (4H, m), 3.14 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.77 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.50 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.92 (3H, brm).

MS (FAB, m/z): 553 ($M + 1$)⁺

実施例 1 1 5 化合物 1 3 7

工程 1

実施例 1 0 1 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 301 mg (0.521 mmol)、トリエチルアミン 0.36 mL (2.6 mmol) およびイソチオシアン酸フェニル 0.31 mL (2.6 mmol) より、1 7 - (3 - フェニルチオウレイド) - 1 1 - N - トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 279 mg (75%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.92 (1H, s), 9.60 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 - 7.48 (5H, m), 7.40 - 7.30 (3H, m), 7.15 - 7.03 (2H, m), 5.01 (2H, s), 4.93 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 2.98 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.86 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 713 ($M + 1$)⁺

工程 2

実施例 3 の工程 2 に準じて、1 7 - (3 - フェニルチオウレイド) - 1 1 - N - トリフルオロアセチルスタウロスポリン 275 mg (0.386 mmol) を 6 mol/L 水酸化ナトリウムで処理し、化合物 1 3 7 を 34.8 mg (15%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.87 (1H, s), 9.59 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.58 - 7.53 (4H, m), 7.45 - 7.28 (4H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.72 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.09 (1H, brs), 3.32 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.51 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 617 ($M + 1$)⁺

実施例 1 1 6 化合物 1 3 8

工程 1

実施例 1 0 1 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 303 mg (0.524 mmol)、トリエチルアミン 0.55 mL (3.9 mmol) および イソチオシアン酸エチル 0.35 mL (4.0 mmol) より、17-(3-エチルチオウレイド)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 287 mg (82%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.52 (1H, s), 9.08 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.65 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61 - 7.34 (5H, m), 7.05 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.93 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 3.53 - 3.78 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.89 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.39 (3H, s), 1.12 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB, m/z): 665 ($M + 1$) $^+$

工程 2

実施例 1 9 に準じて、17-(3-エチルチオウレイド)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 282 mg (0.424 mmol) および 7 mol/L アンモニアメタノール溶液 5 mL より、化合物 1 3 8 を 99.9 mg (42%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.50 (1H, s), 9.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.57 (1H, s), 8.02 - 7.96 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 - 7.40 (3H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.73 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.12 (1H, brs), 3.48 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.23 (3H, brs), 2.50 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.61 (3H, brs), 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

MS (FAB, m/z): 569 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 1 7 化合物 1 3 9

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 1 3 8 67.1 mg (0.118 mmol)、ジメチルスルホキシド および 6 mol/L 水酸化ナトリウム 1.0 mL より、化合物 1 3 9 を 21.0 mg

(30%)得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.51 (1H, s), 9.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.79 (1H, s), 8.39 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.46 - 7.37 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.68 (1H, m), 6.50 - 6.38 (2H, m), 4.09 (1H, brd), 3.50 (2H, m), 3.32 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.29 and 2.30 (Total 3H, 2s), 1.51 and 1.58 (Total 3H, 2s), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

MS (FAB, m/z): 585 (M + 1)⁺

実施例 1 1 8 化合物 1 4 0

工程 1

実施例 1 1 2 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 303 mg (0.525 mmol)、tert-ブトキシカルボニルプロリン 181 mg (0.842 mmol)、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩 162 mg (0.843 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 105 mg (0.858 mmol) より、17-tert-ブトキシカルボニルプロリルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 388 mg (95%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.14 (1H, s), 9.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.59 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02 - 7.93 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.1, 6.8 Hz), 5.00 (2H, s), 7.91 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 4.34 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.39 - 2.18 (2H, m), 2.32 - 1.81 (4H, m), 1.42 - 1.33 (9H, m).

MS (FAB, m/z): 774 (M)⁺

工程 2

実施例 1 1 4 の工程 2 に準じて、17-tert-ブトキシカルボニルプロリルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 379 mg (0.490 mmol) およ

びトリフルオロ酢酸20 mLより、17-プロリルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを513 mg (定量的)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.71 (1H, s), 9.52 (1H, brm), 9.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.62 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 7.08 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.91 (1H, m), 4.45 (1H, brs), 4.42 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.84 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.50 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.08 - 1.97 (4H, m).

MS (FAB, m/z): 675 ($M + 1$) $^+$

工程 3

実施例 19 に準じて、17-プロリルアミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン504 mg (0.746 mmol)および 6.8 mol/Lアンモニア-メタノール溶液5 mLより、化合物 140 を8.4 mg (2%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.07 (1H, s), 9.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.00 - 7.91 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 6.68 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz), 3.33 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.99 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.26 - 1.69 (4H, m), 1.44 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 579 ($M + 1$) $^+$

実施例 119 化合物 141

実施例 108 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 100 mg (0.173 mmol)と、ポリビニルピリジン109 mg、塩化ベンゾイル0.080 mL (0.69 mmol)を反応させた後に、アミノメチルレジン216 mgおよびポリビニルピリジン73 mgで処理して、化合物 141 を75.2 mg (75%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.45 (1H, brs), 9.39 (1H, s), 8.60

(1H, brs), 8.08 - 7.96 (4H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.64 - 7.48 (5H, m), 7.37 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.06 (1H, m), 5.00 (2H, s), 4.93 (1H, brm), 4.45 (1H, brs), 2.99 (3H, s), 2.89 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.41 (1H, m), 2.38 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 682 ($M + 1$)⁺

実施例 1 2 0 化合物 1 4 2

実施例 1 9 に準じて、化合物 1 4 1 55.0 mg (0.0810 mmol) を 7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 1 4 2 を 75.2 mg (75%) 得た。

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.40 (1H, brs), 9.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.48 (1H, brs), 8.05 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.61 - 7.52 (4H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, brm), 4.94 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.30 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 586 ($M + 1$)⁺

実施例 1 2 1 化合物 1 4 3

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 100 mg (0.173 mmol) と、ポリビニルピリジン 109 mg、塩化 *p*-メトキシベンゾイル 0.098 mL (0.69 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 216 mg およびポリビニルピリジン 73 mg で処理して、化合物 1 4 3 を 76.0 mg (64%) 得た。

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.30 (1H, brs), 9.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.60 (1H, brs), 8.07 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.00 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (1H, m), 5.00 (2H, s), 4.93 (1H, brm), 4.45 (1H, brs), 3.86 (3H, s), 2.99 (3H, s), 2.86 (1H, m), 2.78

(3H, s), 2.40 (1H, m), 2.38 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 712 (M + 1)⁺

実施例 1 2 2 化合物 1 4 4

実施例 1 9 に準じて、化合物 1 4 3 53.0 mg (0.0750 mmol) を 7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 1 4 4 を 33.0 mg (69%) 得た。

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.25 (1H, brs), 9.32 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.49 (1H, brs), 8.06 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.71 (1H, brm), 4.94 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.86 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.33 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 616 (M + 1)⁺

実施例 1 2 3 化合物 1 4 5

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 100 mg (0.173 mmol) と、ポリビニルピリジン 109 mg、塩化 p-クロロベンゾイル 0.088 mL (0.69 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 216 mg およびポリビニルピリジン 73 mg で処理して、化合物 1 4 5 を 73.1 mg (59%) 得た。

¹H-NMR (270 M Hz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.54 (1H, brs), 9.38 (1H, s), 8.61 (1H, brs), 8.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (3H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.00 (2H, s), 4.92 (1H, brm), 4.45 (1H, brs), 2.99 (3H, s), 2.86 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.40 (1H, m), 2.38 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 716 (M + 1)⁺

実施例 1 2 4 化合物 1 4 6

実施例 19 に準じて、化合物 145 45.0 mg (0.0630 mmol) を 7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 146 を 8.8 mg (23%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.48 (1H, brs), 9.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.48 (1H, brs), 8.08 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.80 (1H, brd, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, brm), 4.94 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.33 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.46 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 620 ($M + 1$) $^+$

実施例 125 化合物 147

実施例 108 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 100 mg (0.173 mmol) に、ポリビニルピリジン 109 mg、チオフェン-2-カルボニルクロリド 0.088 mL (0.69 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 216 mg およびポリビニルピリジン 73 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 147 を 13.4 mg (13%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.42 (1H, brs), 9.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.49 (1H, brs), 8.10 (1H, brd, $J = 3.8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 4.9, 1.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.28 (1H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz), 6.71 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.33 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 592 ($M + 1$) $^+$

実施例 126 化合物 148 および化合物 149

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 147 83.9 mg (0.142 mmol)、ジメチルス

ルホキシドおよび6 mol/L水酸化ナトリウム0.7 mLより、化合物148を13.8 mg (16%)、化合物149を18.0 mg (21%)得た。HPLCより水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物148 (96.6%d.e.)、化合物149 (83.2%d.e.)であった。

化合物148

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.43 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.73 (1H, brs), 8.37 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz), 7.28 - 7.23 (2H, m), 6.70 (1H, brm), 6.40 (2H, brs), 4.08 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.32 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 608 ($M + 1$) $^+$

化合物149

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.44 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.74 (1H, brs), 8.43 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.12 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.26 - 7.23 (2H, m), 6.70 (1H, m), 6.47 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.10 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.32 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.55 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 608 ($M + 1$) $^+$

実施例127 化合物150

実施例101の工程1に準じて、化合物34 35.3 mg (0.0630 mmol)、トリエチルアミン0.013 mL (0.095 mmol)およびチオフエン-2-カルボニルクロリド0.009 mL (0.008 mmol)より、化合物150を23.8 mg (56%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.43 (1H, brs), 9.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.55 (1H, brs), 8.10 (1H, brd, $J = 3.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),

7.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 5.0, 3.9$ Hz), 6.71 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.33 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.41 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 670 ($M + 1$)⁺

実施例 1 2 8 化合物 1 5 1

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 100 mg (0.173 mmol) に、ポリビニルピリジン 109 mg、3-カルボメトキシプロピオニルクロリド 0.070 mL (0.69 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 216 mg およびポリビニルピリジン 73 mg で処理して、化合物 1 5 1 を 72.5 mg (61%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.13 (1H, brs), 9.19 (1H, s), 8.60 (1H, brs), 8.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.50 (1H, m), 7.36 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.02 (1H, m), 4.99 (2H, s), 4.90 (1H, brm), 4.44 (1H, brs), 3.62 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.66 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.32 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 692 ($M + 1$)⁺

実施例 1 2 9 化合物 1 5 2

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 56.3 mg (0.097 mmol) に、ポリビニルピリジン 60.8 mg、塩化 α -クロロベンゾイル 0.049 mL (0.39 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 62 mg で処理した。実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 1 5 2 を 10.6 mg (18%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.44 (1H, brs), 8.00 - 7.92 (3H, m), 7.64 - 7.46 (5H, m), 7.42 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.28 (1H,

t, $J = 7.6$ Hz), 6.71 (1H, brm), 4.94 (2H, s), 4.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.32 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.46 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 620 ($M + 1$)⁺

実施例 130 化合物 153

実施例 108 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 53.3 mg (0.0920 mmol) に、ポリビニルピリジン 59.4 mg、塩化ピバロイル 0.045 mL (0.37 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 62 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 153 を 9.0 mg (17%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.35 (1H, brs), 9.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.44 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.68 (1H, brm), 4.93 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.31 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.29 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 566 ($M + 1$)⁺

実施例 131 化合物 154

実施例 108 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 51.9 mg (0.0900 mmol) に、ポリビニルピリジン 56.3 mg、塩化 *o*-メトキシベンゾイル 0.054 mL (0.36 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 62 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 154 を 11.2 mg (20%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.17 (1H, brs), 9.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.46 (1H, brs), 7.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, J

= 8.9 Hz), 7.52 (1H, brdd, $J = 6.9, 7.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 6.71 (1H, brm), 4.94 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.31 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.46 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 616 ($M + 1$)⁺

実施例 132 化合物 155

実施例 108 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 55.0 mg (0.0950 mmol) に、ポリビニルピリジン 60.9 mg、塩化アクリロイル 0.031 mL (0.38 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 62 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 155 を 8.0 mg (16%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.26 (1H, brs), 9.21 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.49 (1H, brs), 8.00 - 7.94 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.68 (1H, brm), 6.58 (1H, dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz), 6.27 (1H, dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz), 4.94 (2H, s), 4.07 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.46 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 536 ($M + 1$)⁺

実施例 133 化合物 156

実施例 108 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 52.0 mg (0.090 mmol) に、ポリビニルピリジン 57.0 mg、塩化オクタノイル 0.061 mL (0.36 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 62 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 156 を 9.0 mg (16%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.93 (1H, brs), 9.13 (1H, d, $J = 1.8$

Hz), 8.47 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 7.86 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 6.67 (1H, m), 4.93 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.33 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.35 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.64 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.31 (8H, m), 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

MS (FAB, m/z): 608 ($M + 1$)⁺

実施例 1 3 4 化合物 1 5 7

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 52.0 mg (0.0900 mmol) に、ポリビニルピリジン 57.0 mg、塩化 2, 6 - ジクロロベンゾイル 0.075 mL (0.36 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 1.01g およびポリビニルピリジン 87 mg で処理した。実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニア - メタノール溶液で処理し、化合物 1 5 7 を 14.2 mg (24%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.83 (1H, brs), 9.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.47 (1H, brs), 8.06 - 7.94 (3H, m), 7.64 - 7.37 (5H, m), 7.28 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.72 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.32 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 654 ($M + 1$)⁺

実施例 1 3 5 化合物 1 5 8

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 52.0 mg (0.0900 mmol) に、ポリビニルピリジン 57.0 mg、クロロギ酸イソブチル 0.047 mL (0.36 mmol) を反応させた後、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 65 mg で処理した。実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニア - メタノール溶液で処理し、化合物 1 5 8 を 11.4 mg (22%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.47 (1H, brs), 9.18 (1H, s), 8.45 (1H,

brs), 7.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.52 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.7, 7.3 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz), 6.67 (1H, m), 4.93 (2H, s), 4.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.89 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.32 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.45 (3H, s), 0.97 (6H, d, J = 6.9 Hz).

MS (FAB, m/z): 582 (M + 1)⁺

実施例 136 化合物 159

実施例 108 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 52.0 mg (0.0900 mmol) に、ポリビニルピリジン 57.0 mg、塩化メタンスルホン 0.028 mL (0.36 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 65 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 159 を 11.2 mg (22%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.49 (1H, brs), 9.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.48 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.70 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.31 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 560 (M + 1)⁺

実施例 137 化合物 160

実施例 108 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 52.0 mg (0.0900 mmol) に、ポリビニルピリジン 57.0 mg、塩化ベンゼンスルホン 0.046 mL (0.36 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 65 mg で処理して、17-メタンスルホンアミド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを得た。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニアメタノール溶

液で処理し、化合物 1 6 0 を 10.0 mg (18%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.03 (1H, brs), 9.06 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.46 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.78 (2H, m), 7.59 - 7.34 (5H, m), 7.26 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz), 6.62 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.05 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.31 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 622 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 3 8 化合物 1 6 1

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、参考例 4 で得られた化合物 d 57.7 mg (0.100 mmol) に、ポリビニルピリジン 65.3 mg、塩化アセチル 0.028 mL (0.40 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 675 mg およびポリビニルピリジン 65 mg で処理した。実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 1 6 1 を 4.7 mg (9%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.00 (1H, brs), 9.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.48 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (1H, brdd, $J = 8.4, 7.6$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.67 (1H, m), 4.93 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.31 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.48 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 524 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 3 9 化合物 1 6 2

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、化合物 3 1 50 mg (0.076 mmol) に、ポリビニルピリジン 100 mg、塩化ベンゾイル 0.028 mL (0.30 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 385 mg およびポリビニルピリジン 60 mg で処理した。実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 1 6 2 を 10.7 mg

(21%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.35 (1H, brs), 9.44 (1H, s), 8.60 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.04 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.83 (1H, brd, $J = 9.2$ Hz), 7.64 - 7.57 (5H, m), 6.73 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.06 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.26 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 664 ($M + 1$)⁺

実施例 1 4 0 化合物 1 6 3

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、化合物 3 1 50 mg (0.076 mmol) に、ポリビニルピリジン 100 mg、塩化 *p*-クロロベンゾイル 0.039 mL (0.30 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 385 mg およびポリビニルピリジン 60 mg で処理して、化合物 1 6 3 を 7.9 mg (13%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.48 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 8.71 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.06 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (2H, m), 7.65 (4H, m), 7.07 (1H, brt, $J = 7.4$ Hz), 4.98 (2H, s), 4.90 (1H, brm), 4.42 (1H, brs), 2.97 (3H, s), 2.84 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.55 (1H, m), 2.38 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 794 ($M + 1$)⁺

実施例 1 4 1 化合物 1 6 4

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、化合物 3 1 50 mg (0.076 mmol) に、ポリビニルピリジン 100 mg、メチルオキサリルクロリド 0.028 mL (0.30 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 385 mg およびポリビニルピリジン 60 mg で処理して、化合物 1 6 4 を 11.3 mg (20%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.97 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 8.72 (1H, brs), 8.52 (1H, s), 8.00 (2H, m), 7.64 (2H, m), 7.07 (1H, m), 4.94 (2H, s), 4.87 (1H, brm), 4.41 (1H, brs), 3.90 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.75 (2H, m),

2.54 (3H, s), 2.36 (3H, s).

実施例 1 4 2 化合物 1 6 5

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、化合物 3 1 50 mg (0.076 mmol) に、ポリビニルピリジン 100 mg、チオフェン-2-カルボニルクロリド 0.033 mL (0.30 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 385 mg およびポリビニルピリジン 60 mg で処理した。実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 1 6 5 を 17.9 mg (35%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.34 (1H, brs), 9.44 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.60 (1H, brs), 8.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.77 (1H, brd, $J = 9.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 4.6, 4.0$ Hz), 6.72 (1H, brm), 4.92 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.30 (3H, s), 3.26 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.41 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 670 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 4 3 化合物 1 6 6

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、化合物 3 1 50 mg (0.076 mmol) に、ポリビニルピリジン 100 mg、塩化 *p*-メトキシベンゾイル 0.043 mL (0.30 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 385 mg およびポリビニルピリジン 60 mg で処理した。実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 1 6 6 を 15.9 mg (30%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.18 (1H, brs), 9.44 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.59 (1H, brs), 8.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.81 (1H, brd, $J = 9.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.73 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.17 (1H, m),

2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 694 (M + 1)⁺

実施例 1 4 4 化合物 1 6 7 および化合物 1 6 8

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 1 6 6 577 mg (0.937 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム 1.3 mL より、化合物 1 6 7 を 93 mg (14%)、化合物 1 6 8 を 163 mg (24%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 1 6 7 (91.5% d.e.)、化合物 1 6 8 (96.7% d.e.) であった。

化合物 1 6 7

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.20 (1H, brs), 9.39 (1H, s), 8.83 (1H, brs), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 7.61 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.72 (1H, m), 6.34 (2H, s), 4.07 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.33 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 710 (M + 1)⁺

化合物 1 6 8

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.20 (1H, brs), 9.39 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.83 (1H, brs), 8.69 (1H, m), 8.04 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.72 (1H, m), 7.61 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.70 (1H, m), 6.36 (2H, m), 4.08 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.86 (3H, s), 3.33 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.52 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 710 (M + 1)⁺

実施例 1 4 5 化合物 1 6 9

工程 1

実施例 1 0 1 の工程 1 に準じて、化合物 3 1 1.00 g (1.53 mmol) に、トリエチ

ルアミン0.32 mL (2.3 mmol)および塩化p-トルオイル0.25 mL (1.9 mmol)を作用させ、17-ブロモ-5-(4-メチルベンズアミド)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを772 mg (65%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.32 (1H, brs), 9.47 (1H, s), 8.70 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 7.99 (2H, m), 7.95 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (1H, m), 4.98 (2H, s), 4.90 (1H, brm), 4.41 (1H, brs), 2.97 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.38 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 775 ($M + 1$) $^+$

工程 2

実施例 19 に準じて、17-ブロモ-5-(4-メチルベンズアミド)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン31mg (0.040mmol)を7 mol/Lアンモニアメタノール溶液で処理し、化合物 169 を25.5 mg (94%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.25 (1H, brs), 9.44 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.59 (1H, brs), 8.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.95 (3H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.72 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 678 ($M + 1$) $^+$

実施例 146 化合物 170

実施例 40 に準じて、実施例 145 の工程 1 で得られる 17-ブロモ-5-(4-メチルベンズアミド)-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン50 mg (0.065 mmol)に、アクリル酸メチル0.030 mL (0.33 mmol)、酢酸パラジウム1.1 mg (0.005 mmol)、トリオ-トリルホスフィン4.3 mg (0.014 mmol)およびトリエチルアミン0.18 mL (1.3 mmol)を作用させた後、実施例 19 に準じて、7 mol/Lアンモ

ニアーメタノール溶液で処理し、化合物 170 を 12.6 mg (28%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.26 (1H, brs), 9.53 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.59 (1H, brs), 8.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.96 (3H, m), 7.94 - 7.81 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.76 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.26 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.43 (s, 3H).

MS (FAB, m/z): 684 ($M + 1$)⁺

実施例 147 化合物 171

工程 1

参考例 4 で得られた化合物 d 2.36 g (4.08 mmol) に、塩化メチレン 20 mL および無水トリフルオロ酢酸 5.8 mL (41 mmol) を加えて室温にて 20 分間攪拌した。飽和重層水を加えて反応を停止し、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 30/1 で溶出) で精製後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル混合溶媒にてトリチュレーションし、17-トリフルオロアセトアミド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 912 mg (33%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.46 (1H, brs), 9.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.66 (1H, brs), 8.07 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.1, 6.4$ Hz), 5.01 (2H, s), 4.93 (1H, m), 4.45 (1H, brs), 2.98 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.40 (1H, m), 2.38 (3H, s).

工程 2

実施例 1 の工程 1 に準じて、17-トリフルオロアセトアミド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 79.4 mg (0.115 mmol) および発煙硝酸 0.020 mL

(0.47 mmol)より、5-ニトロ-17-トリフルオロアセトアミド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを28.8 mg (35%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.46 (1H, brs), 9.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.74 (1H, brs), 8.33 (1H, dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (1H, m), 5.10 (2H, s), 4.89 (1H, m), 4.49 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.86 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 719 ($M + 1$) $^+$

工程 3

実施例 1 の工程 2 に準じて、5-ニトロ-17-トリフルオロアセトアミド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン28.8 mg (0.0400 mmol)を10%パラジウム炭素 (50%含水量) 32 mg、水素ガス存在下に接触還元にして、5-アミノ-17-トリフルオロアセトアミド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを16.2 mg (59%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.43 (1H, brs), 9.36 (1H, s), 8.53 (1H, brs), 7.70 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.02 (1H, m), 6.85 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 4.98 (1H, brm), 4.90 (2H, s), 4.33 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.86 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.31 (3H, s).

工程 4

実施例 103 の工程 1 に準じて、5-アミノ-17-トリフルオロアセトアミド-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン16.0 mg (0.0230 mmol) に、トリエチルアミン0.010 mL (72 mmol)および塩化p-トルオイル0.007 mL (0.05 mmol)を作用させた後、実施例 3 の工程 2 に準じて、6 mol/L水酸化ナトリウムで処理し、化合物 171 を7.8 mg (55%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.23 (1H, brs), 8.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.41 (1H, brs), 8.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.2$ Hz),

7.28 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 6.57 (1H, m), 4.86 (2H, s), 4.72 (2H, brm), 4.03 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.33 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.54 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 615 ($M + 1$)⁺

実施例 148 化合物 172

実施例 108 の工程 1 に準じて、化合物 31 50 mg (0.076 mmol) に、ポリビニルピリジン 100 mg、3-カルボメトキシプロピオニルクロリド 0.031 mL (0.30 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 385 mg およびポリビニルピリジン 60 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 172 を 5.3 mg (10%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.08 (1H, brs), 9.43 (1H, s), 8.56 (1H, brs), 8.28 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.64 - 7.54 (3H, m), 6.71 (1H, m), 4.88 (2H, s), 4.05 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.34 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.50 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.42 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 674 ($M + 1$)⁺

実施例 149 化合物 173

実施例 108 の工程 1 に準じて、実施例 24 の工程 1 で得られる 5-アミノ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 50 mg (0.087 mmol) に、ポリビニルピリジン 55 mg、塩化ベンゾイル 0.040 mL (0.35 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 420 mg およびポリビニルピリジン 36 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 173 を 13.2 mg (26%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.35 (1H, brs), 9.26 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.52 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 8.04 (2H, dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.82 (1H, brd, $J = 9.2$ Hz), 7.61 - 7.55 (4H, m), 7.46 (1H,

dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz), 6.73 (1H, brm), 4.91 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.33 (1H, m), 3.31 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.49 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 586 ($M + 1$)⁺

実施例 150 化合物 174

実施例 108 の工程 1 に準じて、実施例 24 の工程 1 で得られる 5-アミノ-1- β -N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 50 mg (0.087 mmol) に、ポリビニルピリジン 55 mg、塩化 p -メトキシベンゾイル 0.049 mL (0.35 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 420 mg およびポリビニルピリジン 36 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 174 を 20.8 mg (39%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.19 (1H, brs), 9.26 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.51 (1H, brs), 8.41 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.80 (1H, brd, $J = 9.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.73 (1H, brm), 4.90 (2H, s), 4.08 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.30 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.49 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 616 ($M + 1$)⁺

実施例 151 化合物 175

実施例 108 の工程 1 に準じて、実施例 24 の工程 1 で得られる 5-アミノ-1- β -N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 100 mg (0.173 mmol) に、ポリビニルピリジン 109 mg、3-カルボメトキシプロピオニルクロリド 0.070 mL (0.69 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 840 mg およびポリビニルピリジン 73 mg で処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 175 を 17.9 mg (18%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.02 (1H, brs), 9.25 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.48 (1H, brs), 8.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (1H, brd, $J = 7.1$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.80 (2H, brs), 6.72 (1H, brm), 4.87 (2H, s), 4.06 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.29 (1H, m), 3.16 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.50 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.50 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 581 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 5 2 化合物 1 7 6

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、実施例 2 4 の工程 1 で得られる 5-アミノ-1- N -トリフルオロアセチルスタウロスポリン 50 mg (0.087 mmol) に、ポリビニルピリジン 55 mg、塩化 p -クロロベンゾイル 0.044 mL (0.35 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン 420 mg およびポリビニルピリジン 36 mg で処理した。実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 1 7 6 を 36.0 mg (67%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.42 (1H, brs), 9.26 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.51 (1H, brs), 8.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.73 (1H, brm), 4.91 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.32 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.49 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 620 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 5 3 化合物 1 7 7

実施例 1 0 8 の工程 1 に準じて、実施例 2 4 の工程 1 で得られる 5-アミノ-1- N -トリフルオロアセチルスタウロスポリン 50 mg (0.087 mmol) に、ポリビニルピリジン 55 mg、イソシアン酸エチル 0.027 mL (0.35 mmol) を反応させた後に、

アミノメチルレジン420 mgおよびポリビニルピリジン36 mgで処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 177 を20.7 mg (43%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.25 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.45 (1H, brs), 8.42 (1H, brs), 8.06 (1H, brs), 7.83 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz), 7.33 (1H, brd, $J = 9.2$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.9, 7.1$ Hz), 6.70 (1H, brm), 6.09 (1H, m), 4.86 (2H, s), 4.04 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.16 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

MS (FAB, m/z): 553 ($M + 1$)⁺

実施例 154 化合物 178

実施例 108 の工程 1 に準じて、実施例 24 の工程 1 で得られる 5-アミノ-1-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 100 mg (0.0870 mmol) に、ポリビニルピリジン109 mg、トリメチルシリルイソシアニド0.027 mL (0.35 mmol) を反応させた後に、アミノメチルレジン840 mgおよびポリビニルピリジン73 mgで処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 178 を31.8 mg (35%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.26 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.57 (1H, brs), 8.48 (1H, brs), 8.02 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (2H, m), 7.26 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.74 (1H, brm), 5.82 (2H, s), 4.87 (2H, s), 4.09 (1H, brs), 3.31 (3H, s), 3.16 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.66 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 525 ($M + 1$)⁺

実施例 155 化合物 179

実施例 108 の工程 1 に準じて、実施例 24 の工程 1 で得られる 5-アミノ-1

1-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 48 mg (0.083 mmol)に、ポリビニルピリジン52 mg、イソシアン酸アリル0.033 mL (0.35 mmol)を反応させた後に、アミノメチルレジン415 mgで処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 179 を17.7 mg (38%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.25 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.52 (1H, brs), 8.44 (1H, brs), 8.07 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 17.5, 2.0$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.70 (1H, brm), 6.26 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 5.91 (1H, m), 5.21 (1H, dd, $J = 17.5, 2.0$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz), 4.86 (2H, s), 4.04 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.79 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.48 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 565 ($M + 1$) $^+$

実施例 156 化合物 180

実施例 108 の工程 1 に準じて、実施例 24 の工程 1 で得られる 5-アミノ-1-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 51 mg (0.088 mmol)に、ポリビニルピリジン52 mg、プロモエチルイソシアニド0.033 mL (0.35 mmol)を反応させた後に、アミノメチルレジン438 mgで処理した。実施例 19 に準じて、7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 180 を12.3 mg (25%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.24 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.43 (1H, brs), 8.26 (1H, brm), 7.83 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.62 - 7.50 (3H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 7.9, 6.9$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.9, 6.9$ Hz), 6.70 (1H, m), 4.85 (2H, s), 4.28 (2H, brt, $J = 8.3$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.82 (2H, brm), 3.33 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.48 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 551 ($M + 1$) $^+$

実施例 157 化合物 181

参考例 16 で得られた化合物 t 35.6 mg (0.0549 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解し、100 mmol/L ブチルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.82 mL (0.082 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 28 mg (0.18 mmol) および 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩 22 mg (0.11 mmol) を加えて室温で 17 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 181 を 15.8 mg (51%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.71 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.53 (1H, brs), 8.29 (1H, brt, $J = 4.3$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.0$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.74 (1H, brs), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (3H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.62 - 1.50 (2H, m), 1.46 - 1.30 (2H, m), 1.40 (3H, s), 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB, m/z): 566 ($M + 1$) $^+$

実施例 158 化合物 182

参考例 16 で得られた化合物 t 128 mg (0.197 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL、塩化メチレン 2 mL 混合溶媒に溶解し、メチルアミン塩酸塩 20 mg (0.30 mmol)、トリエチルアミン 0.041 mL (0.30 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 107 mg (0.697 mmol)、3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩 77 mg (0.40 mmol) を加えて室温で 10 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を実施例 19 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノー

ル溶液で処理し、化合物 1 8 2 を 83.0 mg (80%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.70 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.52 (1H, brs), 8.27 (1H, brq, $J = 4.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 7.2, 6.9, 1.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 3.6, 2.6$ Hz), 4.95 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.84 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.58 - 2.40 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.41 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 524 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 5 9 化合物 1 8 3

参考例 1 6 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N -ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol) に 100 mmol/L ベンジルアミン- N, N -ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物- N, N -ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) を加えて室温で 6 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ボンデシル SCX ベンゼンスルホン酸カラムクロマトグラフィー (GLサイエンス社製、クロロホルム/メタノール=4/1 で溶出)、ボンデシル SAX 4 級アミンカラムクロマトグラフィー (GLサイエンス社製、クロロホルム/メタノール=4/1 で溶出) で順次精製した。残渣を実施例 1 9 に準じて、7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 1 8 3 を 19.7 mg (51%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.78 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.92 (1H, brt, $J = 5.9$ Hz), 8.54 (1H, brs), 8.02 - 7.92 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 - 7.20 (7H, m), 6.80 - 6.72 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.54 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.58 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 600 (M + 1)⁺

実施例 1 6 0 化合物 1 8 4 および化合物 1 8 5

実施例 1 の工程 3 に準じて、化合物 1 8 2 63.6 mg (0.122 mmol)、ジメチルスルホキシドおよび 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.50 mL より、化合物 1 8 4 を 9.0 mg (14%)、化合物 1 8 5 を 10.4 mg (16%) 得た。HPLC より水酸基に基づくそれぞれの異性体のジアステレオマー比は、化合物 1 8 4 (56.1% d.e.)、化合物 1 8 5 (68.6% d.e.) であった。

化合物 1 8 4

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.66 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.78 (1H, brs), 8.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, brq, J = 4.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, brdd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.72 (1H, brs), 6.39 (2H, brs), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.84 (3H, d, J = 4.0 Hz), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 540 (M + 1)⁺

化合物 1 8 5

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.66 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.77 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.29 (1H, brq, J = 4.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.40 (1H, brdd, J = 7.6, 8.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.76 - 6.68 (1H, m), 6.40 (2H, brs), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.37 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.84 (3H, d, J = 4.0 Hz), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.48 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 540 (M + 1)⁺

実施例 1 6 1 化合物 1 8 6

実施例 1 5 7 に準じて、参考例 1 6 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジ

メチルホルムアミド溶液1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/Lエタノールアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液1.3 mL (0.13 mmol)および7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液より、化合物 186 を24.6 mg (68%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.82 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.62 (1H, brs), 8.34 (1H, brs), 8.12 - 7.98 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 3.3, 3.0$ Hz), 5.05 (2H, s), 4.84 (1H, brt, $J = 5.3$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.50 (2H, dt, $J = 5.9, 5.9$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.40 (3H, s), 1.50 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 554 ($M + 1$) $^+$

実施例 162 化合物 187

実施例 157 に準じて、参考例 16 で得られた化合物 t の50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/L N,N-ジメチルエチレンジアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液1.3 mL (0.13 mmol)および7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液より、化合物 187 を30.9 mg (82%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.88 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.66 (1H, brs), 8.16 - 8.02 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.0$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.96 - 6.88 (1H, m), 5.07 (2H, s), 4.29 (1H, brs), 3.79 - 3.68 (2H, m), 3.34 - 3.14 (3H, m), 2.84 (6H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.45 (3H, s), 1.84 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 581 (M + 1)⁺

実施例 1 6 3 化合物 1 8 8

実施例 1 5 7 に準じて、参考例 1 6 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/L ピペリジン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 1 8 8 を 22.0 mg (59%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.35 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.42 (1H, brdd, J = 7.3, 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 3.6, 3.0 Hz), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.64 - 3.46 (4H, m), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.58 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.70 - 1.56 (6H, m), 1.45 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 578 (M + 1)⁺

実施例 1 6 4 化合物 1 8 9

実施例 1 5 7 に準じて、参考例 1 6 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/L モルホリン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 1 8 9 を 25.6 mg (68%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.39 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.54 (1H, brs),

7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 7.9, 6.9, 1.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 3.6, 3.3 Hz), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.74 - 3.54 (8H, m), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.57 - 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 580 (M + 1)⁺

実施例 165 化合物 190

実施例 157 に準じて、参考例 16 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/L N-メチルピペラジン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 190 を 23.9 mg (62%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.36 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.57 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 8.3, 7.3, 1.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.9, 6.9 Hz), 6.77 - 6.70 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.66 - 3.50 (4H, m), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.58 - 2.46 (2H, m), 2.46 - 2.36 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 593 (M + 1)⁺

実施例 166 化合物 191

実施例 157 に準じて、参考例 16 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/L ピロリジン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベン

ゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 191 を 24.1 mg (66%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.51 (1H, brs), 8.53 (1H, brs), 7.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.70 - 7.58 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.64 - 3.50 (4H, m), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.57 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.00 - 1.80 (4H, m), 1.44 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 564 ($M + 1$)⁺

実施例 167 化合物 192

実施例 158 に準じて、参考例 16 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/L ジメチルアミン塩酸塩-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、1.0 mol/L トリエチルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.098 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 192 を 17.8 mg (51%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.35 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.54 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 3.3, 3.0$ Hz), 4.95 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.34 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.05 (6H, s), 2.58 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 538 (M + 1)⁺

実施例 168 化合物 193

実施例 158 に準じて、参考例 16 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/L グリシンエチルエステル塩酸塩-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、1.0 mol/L トリエチルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.098 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 193 を 11.6 mg (32%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.76 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.54 (1H, brs), 8.43 (1H, brt, J = 5.6 Hz), 8.02 - 7.92 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 - 7.34 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.05 (1H, brs), 6.78 - 6.72 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.88 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.58 - 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 567 (M + 1)⁺

実施例 169 化合物 194

参考例 16 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol) に、100 mmol/L ジイソプロピルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) を加えて室温で 10 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム 8 mL に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水それぞれ3 mLで2回ずつ順次洗浄した。その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液4 mLとクロロホルム4 mLを加え室温で10時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に再度、7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液 5 mLを加え、室温で30時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/28%-アンモニア水 = 100/10/1で展開）で精製して、化合物 194 を7.8 mg (24%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.75 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.54 (1H, brs), 8.02 - 7.90 (3H, m), 7.82 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.19 (1H, brs), 6.75 (1H, dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.58 - 2.46 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.44 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 510 ($M + 1$)⁺

実施例 170 化合物 195

実施例 157 に準じて、参考例 16 で得られた化合物 t の50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液1.3 mL (0.065 mmol)、100 mmol/L tert-ブチルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液1.3 mL (0.13 mmol)および7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液より、化合物 195 を21.5 mg (59%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.65 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.54 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.64 - 7.56 (2H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.0$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.74 (1H, brs), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.44

(9H, s), 1.37 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 566 (M + 1)⁺

実施例 171 化合物 196 および化合物 197

実施例 158 に準じて、参考例 16 で得られた化合物 t の 50 mmol/L N, N-ジメチルホルムアミド溶液 1.3 mL (0.065 mmol) に 100 mmol/L グリシンエチルエステル塩酸塩-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、1.0 mol/L トリエチルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.098 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol) および 100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) を作用させた後、500 mmol/L ナトリウムエトキシド-エタノール溶液 1.0 mL (500 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1 で展開後、クロロホルム/メタノール/水 = 5/4/1 で展開) で精製し、化合物 196 を 5.3 mg (14%)、化合物 197 を 14.2 mg (39%) 得た。

化合物 196

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.76 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.76 (1H, brt, J = 5.6 Hz), 8.55 (1H, brs), 8.02 - 7.90 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, brdd, J = 7.3, 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 6.76 (1H, brs), 4.95 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.04 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.35 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.58 - 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.23 (1H, t, J = 7.3 Hz).

MS (FAB, m/z): 596 (M + 1)⁺

化合物 197

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.76 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.59 (1H, brt, J = 5.6 Hz), 8.55 (1H, brs), 8.03 - 7.91 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz),

7.42 (1H, brdd, $J = 7.3, 8.3$ Hz), 7.40 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.81 - 6.74 (1H, m), 4.95 (2H, s), 4.11 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.96 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.58 - 2.50 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.47 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 568 ($M + 1$)⁺

実施例 172 化合物 198

工程 1

参考例 16 で得られた化合物 t 161 mg (0.249 mmol) に p-ニトロフェノール 51 mg (0.37 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 7.4 mL (0.74 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 5.0 mL (0.50 mmol) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/ で溶出) で精製し、2-アセチル-17-(4-ニトロフェニル)オキシカルボニル-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 172 mg (90%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.04 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.43 - 8.36 (2H, m), 8.30 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.73 - 7.65 (2H, m), 7.60 - 7.52 (1H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.18 (1H, brdd, $J = 6.3, 7.3$ Hz), 5.42 (2H, brs), 5.00 - 4.80 (1H, m), 4.49 (1H, brs), 3.29 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 770 ($M + 1$)⁺

工程 2

2-アセチル-17-(4-ニトロフェニル)オキシカルボニル-11-N-トリ

リフルオロアセチルスタウロスポリン54.3 mg (0.0706 mmol)をクロロホルム2 mLに溶解し、p-メトキシアニリン83 mg (0.67 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 50/1で展開）で精製し、2-アセチル-17-(4-メトキシフェニル)カルバモイル-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを33.5 mg得た後、実施例19に準じて、7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物198を20.8 mg (63%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.15 (1H, brs), 9.78 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.56 (1H, brs), 8.03 - 7.92 (3H, m), 7.77 - 7.66 (3H, m), 7.42 (1H, brdd, $J = 7.6, 8.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.98 - 6.90 (2H, m), 6.96 (1H, brs), 4.96 (2H, s), 4.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.63 - 2.46 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.40 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 616 ($M + 1$)⁺

実施例173 化合物199

実施例172の工程2に準じて、実施例172の工程1で得られる2-アセチル-17-(4-ニトロフェニル)オキシカルボニル-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン54.8 mg (0.0713 mmol)、p-クロロアニリン89 mg (0.70 mmol)および7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液より、化合物199を15.7 mg (29%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.43 (1H, brs), 9.81 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.56 (1H, brs), 8.04 - 7.94 (3H, m), 7.92 - 7.84 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.48 - 7.38 (3H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.78 (1H, brs), 4.96 (2H, s), 4.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.62 - 2.45 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 620, 622 ($M + 1$)⁺

実施例 174 化合物 200

実施例 157 に準じて、参考例 17 で得られた化合物 u 22.8 mg (0.0329 mmol)、100 mmol/L ブチルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 200 を 15.8 mg (72%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.72 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.63 (1H, brs), 8.53 (1H, brt, $J = 5.3$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.31 (1H, brt, $J = 5.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.75 (1H, brs), 5.02 (2H, s), 4.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (5H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.64 - 1.50 (4H, m), 1.46 - 1.30 (4H, m), 1.36 (3H, s), 0.93 (6H, t, $J = 7.3$ Hz).

MS (FAB, m/z): 665 ($M + 1$)⁺

実施例 175 化合物 201

実施例 158 に準じて、参考例 17 で得られた化合物 u 22.0 mg (0.0333 mmol)、100 mmol/L ジメチルアミン塩酸塩-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、1.0 mol/L トリエチルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.098 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 201 を 12.9 mg (64%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.36 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.59 (1H, brs), 8.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),

7.52 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 6.75 (1H, brs), 4.97 (2H, s), 4.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 3.06 (6H, s), 3.05 (6H, s), 2.58 - 2.46 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.40 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 609 ($M + 1$)⁺

実施例 176 化合物 202

実施例 157 に準じて、参考例 17 で得られた化合物 u 23.6 mg (0.0358 mmol)、100 mmol/L エタノールアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩-塩化メチレン溶液 1.3 mL (0.13 mmol) および 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液より、化合物 202 を 14.7 mg (64%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.73 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.63 (1H, brs), 8.57 (1H, brt, $J = 5.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.26 (1H, brt, $J = 5.3$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.98 - 7.88 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.75 (1H, brs), 5.03 (2H, s), 4.77 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.62 - 3.50 (4H, m), 3.46 - 3.22 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.56 - 2.44 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.37 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 641 ($M + 1$)⁺

実施例 177 化合物 203

実施例 158 に準じて、参考例 17 で得られた化合物 u 21.8 mg (0.0330 mmol)、100 mmol/L メチルアミン塩酸塩-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.98 mL (0.098 mmol)、1.0 mol/L トリエチルアミン-N, N-ジメチルホルムアミド溶液 0.098 mL (0.098 mmol)、100 mmol/L 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物

—N, N—ジメチルホルムアミド溶液2.0 mL (0.20 mmol)、100 mmol/L 3—(3—ジメチルアミノプロピル)—1—エチルカルボジイミド塩酸塩—塩化メチレン溶液1.3 mL (0.13 mmol)および7 mol/Lアンモニア—メタノール溶液より、化合物 203 を13.1 mg (68%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.71 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.64 (1H, brs), 8.53 (1H, brq, $J = 4.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.29 (1H, brq, $J = 4.3$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 5.6, 1.7$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.0, 5.3$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.78 – 6.72 (1H, m), 5.01 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.34 – 3.26 (1H, m), 2.87 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.84 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.62 – 2.44 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.36 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 581 ($M + 1$)⁺

参考例 1 化合物 a

スタウロスポリン116.5 g (250 mmol)を塩化メチレン230 mLに懸濁し、無水トリフルオロ酢酸350 mL (2.5 mol)を加え、3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、クロロホルム500 mLおよびメタノール500 mLを加え、40°Cにて更に1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 1/1で溶出)にて精製後、酢酸エチルにて再結晶し、化合物 a を121.7 g (87%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.30 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.62 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.53 – 7.47 (2H, m), 7.39 – 7.28 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 8.3, 6.6$ Hz), 5.00 (2H, s), 4.93 (1H, m), 4.44 (1H, brs), 2.98 (3H, s), 2.85 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.34 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 563 ($M + 1$)⁺

参考例 2 化合物 b

スタウロスポリン 10.0 g (21.4 mmol) をアセトン 300 mL および水 200 mL に懸濁させ、氷冷下、炭酸水素ナトリウム 9.02 g (107 mmol) および塩化ベンジルオキシカルボニル 4.6 mL (32 mmol) を加え、0°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、氷を加え結晶化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/アセトン=3/2 で溶出) にて精製後、塩化メチレン-メタノール混合溶媒にて再結晶し、化合物 b を 11.9 g (93%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.25 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 - 7.24 (9H, m), 6.96 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.24 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.18 (1H, d, J = 12.5 Hz), 4.97 (2H, s), 4.68 (1H, m), 4.23 (1H, brs), 2.78 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.29 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 601 (M + 1)⁺

参考例 3 化合物 c

化合物 a 6.00 g (10.7 mmol) を塩化メチレン 400 mL に溶解し、氷冷下、硝酸 6.90 mL (107 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。懸濁した反応溶液にメタノール 40 mL を加え溶解し、トリエチルアミン 14.9 mL (107 mmol) を加え、溶媒を留去した。残渣を水でトリチュレーションし、化合物 c を 6.50 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.21 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.79 (1H, brs), 8.35 (1H, dd, J = 9.2, 2.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz), 7.19 (1H, m), 5.04 (2H, s), 4.93 (1H, m), 4.40 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.40 (1H, m), 2.30 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 608 (M + 1)⁺

参考例 4 化合物 d

化合物 c 6.04 g (9.95 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 160 mL に溶解し、水酸化パラジウム 6.10 g 存在下 40°C にて 4 時間、水素ガス存在下に接触還元を行なった。反応終了後触媒を濾別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1 で溶出) にて精製後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル混合溶媒にてトリチュレーションし、化合物 d を 2.80 g (44%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.53 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz), 7.38 - 7.31 (2H, m), 6.93 - 6.88 (2H, m), 5.17 (2H, brs), 4.95 (2H, s), 4.89 (1H, m), 4.41 (1H, brs), 2.97 (3H, brs), 2.85 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.28 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 578 ($M + 1$)⁺

参考例 5 化合物 e

工程 1

氷冷下、塩化メチレン 80 mL 中にトリフルオロメタンスルホン酸 3.20 mL (36.2 mmol) および発煙硝酸 1.55 mL (36.3 mmol) を加え 30 分間攪拌後、-78°C に冷却し、化合物 a 1.02 g (1.81 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液を加え、20 分間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水にて中和後、クロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を N, N-ジメチルホルムアミド-水混合溶媒にてトリチュレーションし、5, 17-ジニトロ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリンを 1.08 g (91%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.16 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.91 (1H, s), 8.81 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.36 (2H, dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.18 (1H, m), 5.15 (2H, s), 4.90 (m, 1H), 4.50 (1H, brs), 2.95 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.43 (1H, m), 2.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 653 ($M + 1$)⁺

工程 2

実施例 1 の工程 2 に準じて、5, 17-ジニトロ-11-N-トリフルオロアセチルスタウロスポリン 1.20 g (1.84 mmol) を水酸化パラジウム 1.21 g、水素ガス存在下に接触還元にして、化合物 e を 623 mg (57%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.45 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.88 - 6.78 (3H, m), 4.98 (4H, brs), 4.87 (1H, m), 4.84 (2H, s), 4.29 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.83 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.23 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 593 ($M + 1$)⁺

参考例 6 化合物 f

参考例 5 の工程 1 に準じて、化合物 b 50.0 mg (0.0830 mmol)、トリフルメタンオロスルホン酸 0.037 mL (0.42 mmol) および発煙硝酸 0.018 mL (0.42 mmol) より、化合物 f を 48.6 mg (85%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.23 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.60 (1H, brs), 8.37 - 8.33 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.46 - 7.33 (5H, m), 7.39 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.12 (2H, s), 4.68 (1H, m), 4.33 (1H, brs), 2.87 (1H, m), 2.75 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.31 (1H, m).

MS (FAB, m/z): 691 ($M + 1$)⁺

参考例 7 化合物 g および化合物 h

化合物 a 9.38 g (16.7 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン 250 mL に溶解し、室温にて四塩化チタン 7.5 mL (68 mmol) を加えた後、攪拌しながらジクロロメチルメチルエーテル 12 mL (110 mmol) を 3 時間の間に 3 回に分けて加えた。さらに室温で 1 時間攪拌した後、0 °C に冷却し、テトラヒドロフランおよび飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液を加え、テトラヒドロフランで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 20/1で溶出）で精製し、化合物gを1.75 g（収率18%）、化合物hを2.69 g（収率26%）得た。

化合物g

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.15 (1H, s), 9.81 (1H, brs), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.0$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.30 - 7.20 (1H, m), 6.79 (1H, dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz), 6.58 (1H, brs), 5.12 - 4.96 (1H, m), 5.00 (2H, s), 4.05 (1H, brs), 3.01 (3H, brs), 2.52 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.43 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 591 ($M + 1$) $^+$

化合物h

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.17 (1H, s), 10.08 (1H, s), 9.81 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.86 (1H, brs), 8.64 (1H, brs), 8.20 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 7.9, 6.9$ Hz), 5.11 (2H, s), 4.90 (1H, ddd, $J = 13.5, 6.3, 3.3$ Hz), 4.51 (1H, brs), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.42 - 2.28 (2H, m), 2.39 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 619 ($M + 1$) $^+$

参考例8 化合物i

化合物a 1.21 g (2.15 mmol) をテトラヒドロフラン50 mLに溶解し、無水酢酸4.0 mL (42 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン1.05 g (8.61 mmol)を加え9時間攪拌した後、さらに無水酢酸4.0 mL (42 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン1.06 g (8.70 mmol)を追加し、2時間加熱還流した。室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200 mLを加えた後クロロホルムで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、

飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン/クロロホルム = 1/2で溶出）で精製し、化合物 i を1.14 g（収率87%）得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 - 7.43 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.1, 8.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.7, 6.7 Hz), 5.38 (2H, s), 4.92 (1H, ddd, J = 13.2, 3.0, 3.0 Hz), 4.45 (1H, brs), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.38 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 605 (M + 1)⁺

参考例9 化合物 j および化合物 k

化合物 i 10.0 g (16.6 mmol) をジクロロメタン1 Lに溶解し、0 °Cにて四塩化チタン18 mL (17 mmol)を加えた後、攪拌しながら1.0 mol/Lジクロロメチルメチルエーテル-ジクロロメタン溶液 150 mL (150 mmol)を2時間かけて滴下し、0 °Cで3時間攪拌した後、さらに室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液1 Lを加えた後、6 mol/L塩酸でpH = 2とし、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/酢酸エチル = 20/1で溶出し、次に同9/1で溶出し、更に同4/1で溶出）で精製し、化合物 j を5.24 g（収率50%）、化合物 k を1.53 g（収率14%）得た。

化合物 j

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.17 (1H, s), 9.63 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.98 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, ddd, J = 8.3, 7.3, 1.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 9.2, 4.6 Hz), 5.26 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.14 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.06 (1H, ddd, J = 13.2, 5.6, 1.3

Hz), 4.03 (1H, brs), 3.00 (3H, brs), 2.77 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.37 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 633 (M + 1)⁺

化合物k

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.20 (1H, s), 10.20 (1H, s), 9.71 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.6, 1.7 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.9, 1.7 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.9, 5.0 Hz), 5.36 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.25 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.05 (1H, ddd, J = 12.9, 5.3, 1.6 Hz), 4.12 (1H, brs), 3.02 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.51 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 661 (M + 1)⁺

参考例10 化合物m

化合物j 478 mg (0.768 mmol)をジクロロメタン10 mLに溶解し、酢酸4.4mL (77 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム850 mg (4.01 mmol)を加え、室温で10時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/1から50/1で溶出) で精製し、化合物mを492 mg (収率100%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.09 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.89 (1H, dd, J = 9.2, 3.3 Hz), 5.10-4.80 (2H, m), 4.90 (2H, s), 4.83 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.35 (1H, d, J = 17.8 Hz), 3.79 (1H, brs), 2.88 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.05 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 635 (M + 1)⁺

参考例 1 1 化合物 n

参考例 1 0 に準じて、化合物 k 502 mg (0.761 mmol)、酢酸 4.4 mL (77 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 800 mg (3.77 mmol) より、化合物 n を 422 mg (収率 84%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.09 (1H, brs), 7.73 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, brs), 7.56 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.16 (1H, dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz), 5.00–4.60 (9H, m), 3.87 (1H, brs), 2.90 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.52 – 2.46 (2H, m), 2.17 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 665 ($M + 1$)⁺

参考例 1 2 化合物 p

化合物 g 113 mg (0.192 mmol) をクロロホルム 4 mL、メタノール 1 mL 混合溶媒に溶解し、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム 23.8 mg (0.629 mmol) を加え、0 °C で 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol/mL 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、テトラヒドロフランで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/28%-アンモニア水 = 100/10/1 で展開) で精製し、化合物 p を 51.0 mg (収率 54%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.19 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.50 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.69 (1H, brs), 5.16 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.93 (2H, s), 4.66 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.34 – 3.26 (1H, m), 2.52 – 2.46 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.46 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 497 ($M + 1$)⁺

参考例 1 3 化合物 q

参考例 1 2 に準じて、化合物 h 105 mg (0.170 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 21.4 mg (0.565 mmol) より、化合物 q を 88.7 mg (収率 99%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.18 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.49 (1H, brs), 7.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz), 5.19 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 5.16 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.91 (2H, s), 4.67 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.65 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.45 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 527 ($M + 1$) $^+$

参考例 1 4 化合物 r

化合物 g 104 mg (0.176 mmol) をジクロロメタン 10 mL に溶解し、*m*-クロロ過安息香酸 152 mg (0.881 mmol) および炭酸水素ナトリウム 119 mg (1.41 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣に 6.8 mol/L アンモニア-メタノール溶液 10 mL (68 mmol) を加え、24 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1 で展開) で精製し、化合物 r を 36.4 mg (収率 43%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.08 (1H, s), 9.80 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.66 (1H, brs), 8.10 - 7.90 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 7.9, 7.6$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.81 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 4.10 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.60 - 2.50 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.41 (3H, brs).

MS (FAB, m/z): 495 ($M + 1$)⁺

参考例 1 5 化合物 s

参考例 1 4 に準じて、化合物 h 95.8 mg (0.155 mmol)、*m*-クロロ過安息香酸 134 mg (0.776 mmol)、炭酸水素ナトリウム 107 mg (1.27 mmol) および 6.8 mol/L アンモニア-メタノール溶液 10 mL (68 mmol) より、化合物 s を 48.4 mg (収率 63%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.14 (1H, s), 10.09 (1H, s), 9.82 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.78 (1H, brs), 8.55 (1H, brs), 8.16 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.83 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.64 - 2.42 (2H, m), 2.34 (3H, s), 1.31 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 523 ($M + 1$)⁺

参考例 1 6 化合物 t

化合物 j 1.00 g (1.58 mmol) を 2-メチル-2-プロパノール 200 mL、クロロホルム 100 mL に溶解し、2-メチル-2-ブテン 10 mL (94 mmol) および 1.1 mol/L 亜塩素酸ナトリウム水溶液 15 mL (17 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、0.1 mol/L 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、化合物 t を 1.16 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.65 (1H, m), 9.85 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.0$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.6, 6.6$ Hz), 5.40 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.96-4.84 (1H, m), 4.46 (1H, brs), 2.96 (3H, brs), 2.73 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.37 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 649 ($M + 1$)⁺

参考例 17 化合物 u

参考例 16 に準じて、化合物 k 501 mg (0.760 mmol)、2-メチル-2-ブテン 5.0 mL (47 mmol) および 1.1 mol/L 亜塩素酸ナトリウム水溶液 7.5 mL (8.3 mmol) より、化合物 u を 145 mg (収率 28%) 得た。

MS (FAB, m/z): 693 ($M + 1$)⁺

参考例 18 化合物 v

化合物 g 347 mg (0.588 mmol) を 2-メチル-2-プロパノール 50 mL、クロロホルム 25 mL 混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン 3.1 mL (29 mmol) および 1.1 mol/L 亜塩素酸ナトリウム水溶液 5.2 mL (5.7 mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液に水を加え、6 mol/L 塩酸にて pH = 2 とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/水 = 80/10/1 で溶出) で精製した後、実施例 3 の工程 2 に準じて、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で処理し、化合物 v を 70.5 mg (収率 24%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.92 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.56 (1H, brs), 8.05 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.75 (1H, brs), 4.95 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.34 - 3.26 (1H, m), 2.60 - 2.40 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.40 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 511 ($M + 1$)⁺

参考例 19 化合物 w

参考例 18 に準じて、化合物 h 308 mg (0.499 mmol)、2-メチル-2-ブテン

2.7 mL (25 mmol)、1.1 mol/L亜塩素酸ナトリウム水溶液4.4 mL (4.8 mmol)および6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液より、化合物wを90.3 mg (収率33%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.96 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.67 (1H, brs), 8.55 (1H, brs), 8.20-8.00 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.87 (1H, brs), 5.04 (2H, s), 4.27 (1H, brs), 3.34 - 3.26 (4H, m), 2.52 - 2.46 (2H, m), 2.40 (3H, s), 1.60 (3H, m).

MS (FAB, m/z): 555 (M + 1)⁺

参考例 20 化合物 y

化合物 a 500 mg (0.889 mmol)をメタノール 25 mLに溶解し、N-ブromoコハク酸イミド158 mg (0.889 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1から1/2で溶出) で精製し、化合物 y を510 mg (90%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.3, 7.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 7.6, 7.3 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 8.6, 5.0 Hz), 6.47 (1H, brs), 5.05 (1H, ddd, J = 10.6, 6.3, 2.0 Hz), 4.99 (2H, s), 4.07 (1H, brs), 3.02 (3H, s), 2.67 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.48 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 643, 641 (M + 1)⁺

参考例 21 化合物 z

実施例 19 に準じて、化合物 y 50.0 mg (0.078 mmol)を7 mol/Lアンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 z を35 mg (82%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.45 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.59 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz),

7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.6, 7.3$ Hz), 6.71 (1H, m), 4.96 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.41 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 547, 545 ($M + 1$)⁺

参考例 2 2 化合物 a a

参考例 2 0 に準じて、化合物 a 100 mg (0.178 mmol) および N-プロモコハク酸イミド 63.4 mg (0.356 mmol) より、化合物 a a を 108 mg (84%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.36 (1H, brs), 7.90 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 9.1, 1.5$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 5.00 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.85 (1H, brs), 2.91 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.39 (1H, ddd, $J = 14.8, 12.9, 4.0$ Hz), 2.16 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 723, 721, 719 ($M + 1$)⁺

参考例 2 3 化合物 a b

実施例 1 9 に準じて、化合物 a a 28.1 mg (0.039 mmol) を 7 mol/L アンモニア-メタノール溶液で処理し、化合物 a b を 17.1 mg (70%) 得た。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.46 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.64 (1H, s); 8.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 6.73 (1H, m), 4.98 (2H, s), 4.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.26 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.35 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 627, 625, 623 ($M + 1$)⁺

参考例 2 4 化合物 a c

参考例 2 2 に準じて、化合物 a 5.00 g (8.89 mmol) および N-ヨードコハク酸イミド 3.00 g (13.3 mmol) より、化合物 a c を 4.89 g (80%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.71 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.38 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, $J = 7.9, 7.3$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz), 4.97 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.93 (1H, brs), 2.93 (3H, s), 2.62 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.47 (1H, ddd, $J = 14.9, 12.7, 4.5$ Hz), 2.26 (3H, s).
MS (FAB, m/z): 689 ($M + 1$)⁺

参考例 2 5 化合物 a d

化合物 a 1.00 g (1.78 mmol) をメタノール 9 mL およびクロロホルム 24 mL 混合溶媒に溶解し、硝酸水銀 [$\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$] 1.34 g (3.92 mmol)、ヨウ素 994 mg (3.92 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 0.1 mol/L チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 から 1/2 で溶出) で精製し、化合物 a d を 965 mg (67%)、化合物 2 6 を 60.8 mg (4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.70 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.95 (1H, brs), 6.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz), 5.00 (1H, m), 4.89 (2H, s), 3.95 (1H, brs), 2.96 (3H, s), 2.65 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.47 (1H, m), 2.33 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 815 ($M + 1$)⁺

参考例 2 6 化合物 a e

実施例 1 9 に準じて、化合物 a d 52.4 mg (0.0643 mmol) を 7 mol/L アンモニア

ーメタノール溶液で処理し、化合物 a e を 35.7 mg (77%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.64 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.62 (1H, brs), 8.22 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.05 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.34 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 719 ($M + 1$) $^+$

製剤例 1 (錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を作成した。

| | |
|--------------|-------|
| 化合物 1 6 6 | 5mg |
| 乳糖 | 60 mg |
| 馬鈴薯でんぷん | 30 mg |
| ポリビニルアルコール | 2 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |
| タール色素 | 微量 |

製剤例 2 (顆粒剤)

常法により、次の組成からなる顆粒剤を作成した。

| | |
|-----------|--------|
| 化合物 1 0 8 | 5 mg |
| 乳糖 | 280 mg |

製剤例 3 (シロップ剤)

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作成した。

| | |
|----------------|-------|
| 化合物 1 6 | 1 mg |
| 精製白糖 | 40 g |
| p-ヒドロキシ安息香酸エチル | 40 mg |

p-ヒドロキシ安息香酸プロピル 10 mg

ストロベリーフレーバー 0.1 cc

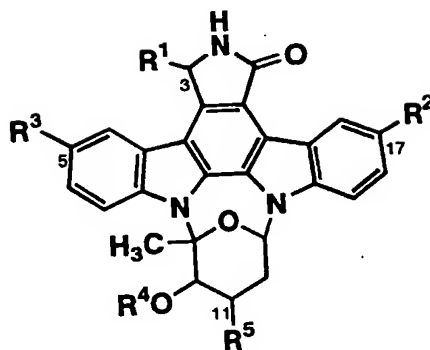
これに水を加えて全量を100ccとする。

産業上の利用可能性

本発明により、腫瘍の治療に有効な新規スタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

請求の範囲

1. 一般式 (I)

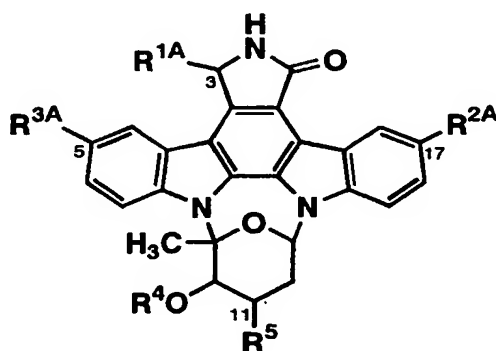


(I)

<式中、R¹は水素、ヒドロキシまたは低級アルコキシであり、
 R²は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケ
 ニル、置換もしくは非置換の低級アルカジェニル、置換もしくは非置換の低級アル
 キニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、ハロゲ
 ン、ニトロ、ホルミル、COR⁶ [式中、R⁶は置換もしくは非置換の低級アルキル、置
 換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、NR⁷R⁸ {式中、R⁷
 およびR⁸は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換
 もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリ
 ールまたは置換もしくは非置換の複素環基であるか、隣接するNと一緒に置換
 もしくは非置換の複素環基(隣接するNと一緒に置換されて形成される該複素環基は酸
 素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよい)を形成する}、OR⁹ (式中、
 R⁹は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケ
 ニル、シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである) またはSR¹⁰ (式
 中、R¹⁰は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリール
 である) である]、NR¹¹R¹² [式中、R¹¹およびR¹²は同一または異なって、水素、置換
 もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロア
 ルキル、COR¹³ {式中、R¹³は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非

置換の低級アルケニル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 OR^{9A} （式中、 R^{9A} は前記 R^9 と同義である）、 $NR^{7A}R^{8A}$ （式中、 R^{7A} および R^{8A} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である）である}、 CSR^{13A} （式中、 R^{13A} は前記 R^{13} と同義である）、 SO_2R^{13B} （式中、 R^{13B} は前記 R^{13} と同義である）またはアミノ酸のカルボン酸の水酸基を除く残基（該アミノ酸の官能基は保護基で保護されている）である] または OR^{14} {式中、 R^{14} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは $CONR^{7B}R^{8B}$ （式中、 R^{7B} および R^{8B} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である）} であり、 R^4 は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルであり、 R^5 は $NR^{11A}R^{12A}$ （式中、 R^{11A} および R^{12A} はそれぞれ前記 R^{11} および R^{12} と同義である）であり、 R^3 は R^2 と同義であるが、 R^2 と R^3 が同時に水素であることはない>で表されるスタウロポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

2. 一般式 (IA)



(IA)

<式中、 R^{2A} は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、ホルミル、ニトロ、アミノ、 COR^{6A1} （式中、 R^{6A1} は置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシである）、 OR^{14A1} （式中、 R^{14A1} は置換もしくは非置換の低級アルキルである）、低級アルキル、置換低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジエニル、置換もしくは非置換の低級

アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 COR^{6A3} (式中、 R^{6A3} は後記 R^{6A2} と同義である)、 $NR^{11A2}R^{12A2}$ (式中、 R^{11A2} および R^{12A2} はそれぞれ後記 R^{11A1} および R^{12A1} と同義である) または OR^{14A3} (式中、 R^{14A3} は後記 R^{14A2} と同義である) であり、

R^{2A} が水素、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ、ハロゲン、ホルミル、ニトロ、アミノ、 COR^{6A1} (式中、 R^{6A1} は置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシである) または OR^{14A1} (式中、 R^{14A1} は置換もしくは非置換の低級アルキルである) であるときに、

R^{3A} は低級アルキル、置換低級アルキル (該置換低級アルキルはヒドロキシメチルではない)、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジエニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 COR^{6A2} [式中、 R^{6A2} は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $NR^{7A1}R^{8A1}$ (式中、 R^{7A1} および R^{8A1} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である)、 OR^{9A1} (式中、 R^{9A1} は置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールである) または SR^{10A1} (式中、 R^{10A1} は前記 R^{10} と同義である) である]、 $NR^{11A1}R^{12A1}$ (式中、 R^{11A1} および R^{12A1} はそれぞれ前記 R^{11} および R^{12} と同義であるが、 R^{11A1} と R^{12A1} が同時に水素であることはない) または OR^{14A2} {式中、 R^{14A2} は置換もしくは非置換の低級アルケニル、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは $CONR^{7B1}R^{8B1}$ (式中、 R^{7B1} および R^{8B1} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である) である} であり、

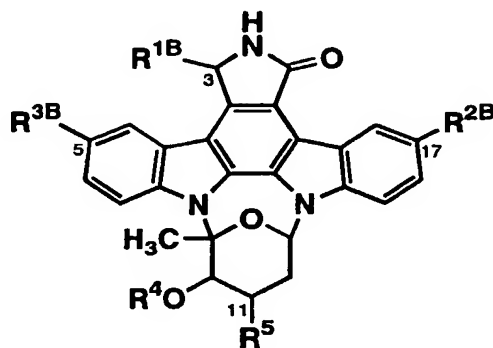
R^{2A} が低級アルキル、置換低級アルキル (該置換低級アルキルはヒドロキシメチルではない)、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジエニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 COR^{6A3} (式中、 R^{6A3} は前記 R^{6A2} と同義である)、 $NR^{11A2}R^{12A2}$ (式中、 R^{11A2} および R^{12A2} はそれぞれ前記 R^{11A1} および R^{12A1} と同義である) または OR^{14A3} (式中、 R^{14A3} は前記 R^{14A2} と同義である) であるときに、

R^{3A} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカジエニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、 COR^{6A4} {式中、 R^{6A4} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $NR^{7A2}R^{8A2}$ (式中、 R^{7A2} および R^{8A2} はそれぞれ前記 R^7 および R^8 と同義である)、 OR^{9A2} (式中、 R^{9A2} は前記 R^9 と同義である) または SR^{10A2} (式中、 R^{10A2} は前記 R^{10} と同義である) である}、 $NR^{11A3}R^{12A3}$ (式中、 R^{11A3} および R^{12A3} はそれぞれ前記 R^{11} および R^{12} と同義である) または OR^{14A4} (式中、 R^{14A4} は前記 R^{14} と同義である) であり、

R^{1A} は前記 R^1 と同義であり、

R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である>で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. 一般式 (IB)



(IB)

(式中、 R^{1B} 、 R^{2B} および R^{3B} は、それぞれ前記 R^1 、 R^2 および R^3 の定義のうち、 R^1 が水素で R^2 および R^3 が同一または異なって、水素、ニトロ、アミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、ヒドロキシまたはヒドロキシメチルであるもの、および R^1 が水素で R^2 および R^3 が同一または異なって、水素、ハロゲン、ホルミル、低級アルカノイルまたは低級アルコキシであるものを除いた基であり、 R^4 および R^5 はそれぞれ前記と同義である)で表されるスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容さ

れる塩。

4. R^{2A} が、アミノ、ハロゲン、ホルミルまたはヒドロキシであり、 R^{3A} が、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、低級アルキル、置換低級アルキル（該置換低級アルキルはヒドロキシメチルではない）または $NHCOR^{13A1}$ （式中、 R^{13A1} は前記 R^{13} と同義である）であるか、

R^{2A} が、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、低級アルキル、置換低級アルキル（該置換低級アルキルはヒドロキシメチルではない）または $NHCOR^{13A2}$ （式中、 R^{13A2} は前記 R^{13} と同義である）であり、

R^{3A} が、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $NHCOR^{13A3}$ （式中、 R^{13A3} は前記 R^{13} と同義である）である請求の範囲第2項記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

5. R^{2B} および R^{3B} が同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、アミノ、ハロゲン、ホルミル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $NHCOR^{13}$ （式中、 R^{13} は前記と同義である）である請求の範囲第3項記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

6. R^{1A} がヒドロキシである請求の範囲第2項または4項記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

7. R^{1B} がヒドロキシである請求の範囲第3項または5項記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

8. 請求の範囲第2項～7項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の少なくとも一つと薬理学的に許容される担体を含む医薬組成物。

9. 請求の範囲第1項記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、抗腫瘍剤の活性増強剤。

10. 細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用を解除することにより抗腫瘍

剤の活性を増強する、請求の範囲第 9 項記載の活性増強剤。

1 1 . 請求の範囲第 1 項記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤。

1 2 . 請求の範囲第 2 項～7 項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、抗腫瘍剤の活性増強剤。

1 3 . 細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用を解除することにより抗腫瘍剤の活性を増強する、請求の範囲第 1 2 項記載の活性増強剤。

1 4 . 請求の範囲第 2 項～7 項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤。

1 5 . 請求の範囲第 2 項～7 項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の少なくとも一つを含有する抗腫瘍剤。

1 6 . 請求の範囲第 2 項～7 項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の少なくとも一つを含有する医薬。

1 7 . 請求の範囲第 1 項に記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む悪性腫瘍の治療方法。

1 8 . 請求の範囲第 1 項に記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む抗腫瘍剤の活性増強方法。

1 9 . 請求の範囲第 1 項に記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除方法。

2 0 . 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲第 1 項に記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

2 1 . 抗腫瘍剤の活性増強剤の製造のための請求の範囲第 1 項に記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

2 2 . 細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤の製造のための請求

の範囲第1項に記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

23. 請求の範囲第2項～7項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む悪性腫瘍の治療方法。

24. 請求の範囲第2項～7項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む抗腫瘍剤の活性増強方法。

25. 請求の範囲第2項～7項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の治療有効量を投与する工程を含む、細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除方法。

26. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲第2項～7項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

27. 抗腫瘍剤の活性増強剤の製造のための請求の範囲第2項～7項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

28. 細胞周期のG2期あるいはS期における集積作用の解除剤の製造のための請求の範囲第2項～7項のいずれかに記載のスタウロスポリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP00/04702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D498/22, A61K31/553, A61P35/00, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D498/22, A61K31/553, A61P35/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO, 99/2532, A2 (NOVARTIS AG), 21 January, 1999 (21.01.99) & AU, 9888562, A1 & ZA, 9805919, A | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | EP, 672668, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 20 September, 1995 (20.09.95) & US, 5604219, A & JP, 8-283271, A | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | JP, 3-220194, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 27 September, 1991 (27.09.91) (Family: none) | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | JP, 3-72485, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 27 March, 1991 (27.03.91) (Family: none) | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | JP, 4-364186, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 16 December, 1992 (16.12.92) (Family: none) | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | WO, 94/6799, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 31 March, 1994 (31.03.94) & US, 5674867, A & EP, 630898, A1 | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | WO, 97/5141, A1 (CIBA-GEIGY AG), | 1-16, 20-22, |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
14 August, 2000 (14.08.00)

Date of mailing of the international search report
22 August, 2000 (22.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04702

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| | 13 February, 1997 (13.02.97) & AU, 9667339, A | 26-28 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04702

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-19, 23-25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions of claims 17 to 19 and 23 to 25 comprise the step of administering the staurosporin derivative to a human being, and therefore fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy as provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D498/22, A61K31/553, A61P35/00, A61P43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D498/22, A61K31/553, A61P35/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|--------------------|
| A | WO, 99/2532, A2 (NOVARTIS AG), 21. 1月. 1999 (21. 01. 99) & AU, 9888562, A1 & ZA, 9805919, A | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | EP, 672668, A1 (協和醗酵工業株式会社), 20. 9月. 1995 (20. 09. 95) & US, 5604219, A & JP, 8-283271, A | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | JP, 3-220194, A (旭化成工業株式会社), 27. 9月. 1991 (27. 09. 91) (ファミリーなし) | 1-16, 20-22, 26-28 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 08. 00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

4 P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き). 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|-----------------------|
| A | JP, 3-72485, A (旭化成工業株式会社), 27. 3月. 1991 (27. 03. 91) (ファミリーなし) | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | JP, 4-364186, A (旭化成工業株式会社), 16. 12 月. 1992 (16. 12. 92) (ファミリーなし) | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | WO, 94/6799, A1 (協和醗酵工業株式会社), 31. 3 月. 1994 (31. 03. 94) & US, 5674867, A & EP, 630898, A1 | 1-16, 20-22, 26-28 |
| A | WO, 97/5141, A1 (CIBA-GEIGY AG), 13. 2月. 1 997 (13. 02. 97) & AU, 9667339, A | 1-16, 20-22, 26-28 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-19, 23-25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 17-19 及び 23-25 は、スタウロスポリン誘導体を人に投与する工程を含むものであると認められるから、請求の範囲 17-19 及び 23-25 は、PCT規則 39.1 (iv) に規定する人の身体の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)